Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen

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

Stand: 18.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 89
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 107

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge 16
Tabelle 3-2: Gegenüberstellung der klinischen TNM-Klassifikation gemäß der Version 7 und Version 8 17
Tabelle 3-3: Krankheitsstadien IB-IIIA im frühen NSCLC gemäß Version 7 und Version 8 20
Tabelle 3-4: Subklassifikationen des Stadiums IIIA nach Robinson 21
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD 10 C33.0-C34.0) in Deutschland 30
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD 10 C33-C34) im Jahr 2016 31
Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2021 bis 2026 32
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 33
Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation 39
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 40
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 50
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 57
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 60
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 64
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 68
Tabelle 3-16: Prämedikation vor der Behandlung mit Paclitaxel 72
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 74
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 75
Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 78
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 80
Tabelle 3-21: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO 90

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung 100
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 103

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Therapiestruktur für das NSCLC der Stadien IB-IIIA 24
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2015-2016 je 100.000 30
Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet 34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistant Protein (Brustkrebsresistenzprotein)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Komitee für Humanarzneimittel)
cm	Zentimeter
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
ctDNA	circulating tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA)
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD	EU Reference Dates
Ex19del	Exon-19-Deletion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IU	International Unit
i.v.	intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
L	Liter
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LCNEC	großzelliges neuroendokrines Karzinom
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
µg	Mikrogramm
m^2	Quadratmeter
M	Multilevel
m	Meter

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MAP	Mitogen-Activated Protein
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
ms	Millisekunde
n	Anzahl Patientinnen und Patienten
NCI	National Cancer Institute
Nr.	Nummer
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAES	Post-authorisation efficacy study
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-gp	P-glycoprotein
PI3	Phosphoinositol-3
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
Q	Quartal
QTc	Corrected QT (frequenzkorrigierte QT)
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
ROS1	c-ROS Oncogene 1
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SV	Spitzenverband

Abkürzung	Bedeutung
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM-Klassifikation	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation (Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation)
TRM	Tumorregister München
TTF1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
U	Unilevel
u.a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normbereichs)
US	United States
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Osimertinib (TAGRISSO®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, wurden im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 08.10.2020 die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) festgelegt (1). Hieraus werden zwei Teilpopulationen abgeleitet:

Teilpopulation 1

Beobachtendes Abwarten stellt die zVT für die adjuvante Behandlung mit Osimertinib für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) dar, die nach vollständiger Tumorresektion eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder hierfür nicht geeignet sind.

Teilpopulation 2

Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes stellt die zVT für die adjuvante Behandlung mit Osimertinib für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) dar, die nach vollständiger Tumorresektion noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, hierfür aber geeignet sind.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 08.10.2020 (2020-B-218) statt (1). Im Rahmen des Beratungsgespräches hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen abhängig von einer vorher durchgeführten Chemotherapie eine Unterteilung der Patientinnen und Patienten vorgenommen und die zVT für Osimertinib (TAGRISSO®) folgendermaßen definiert (1):

a) Erwachsene Patienten mit NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie

   Für Patienten im Stadium IB:

   - Beobachtendes Abwarten

   oder

   - Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

   Für Patienten in den Stadien II und IIIA:

   - Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

b) Erwachsene Patienten mit NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

   - Beobachtendes Abwarten

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA für die einzelnen Patientengruppen. Ausgehend von der jeweils definierten zVT lassen sich somit zwei Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation ableiten:

Teilpopulation 1

Beobachtendes Abwarten stellt die zVT für die adjuvante Behandlung mit Osimertinib für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) dar, die nach vollständiger Tumorresektion eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder hierfür nicht geeignet sind.

Teilpopulation 2

Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes stellt die zVT für die adjuvante Behandlung mit Osimertinib für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer EGFR-Mutation als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) dar, die nach vollständiger Tumorresektion noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, hierfür aber geeignet sind.

Für Patientinnen und Patienten in Stadium IB kann sowohl ***beobachtendes Abwarten*** als auch ***eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes*** gleichermaßen als zVT angezeigt sein. Im weiteren Verlauf dieses Dossiers werden Patientinnen und Patienten in Stadium IB zur Teilpopulation 1 gezählt, die nach einer vollständigen Tumorresektion bereits eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, sofern sie für diese geeignet waren, aber auch jene, für die keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie angezeigt war.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Angaben zur zVT wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch zugrunde gelegt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) – Beratungsanforderung 2020-B-218) (1). Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Osimertinib wurden der Fachinformation zu TAGRISSO® entnommen (2). Ferner wurden für den Abschnitt 3.1 die für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie Fachliteratur herangezogen (3, 4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-218: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2020.

2. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Mai 2021]. 2021.

3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.“ DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2019.

4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick zur Erkrankung

Das Lungenkarzinom ist eine maligne Tumorerkrankung, die zu den häufigsten Krebserkrankungen gehört (1) und mit jährlich etwa 46.000 Sterbefällen die häufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland darstellt (2). Aufgrund einer unterschiedlichen Tumorbiologie und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und dem weitaus häufiger auftretenden NSCLC differenziert, das in diesem Dossier betrachtet wird (1). Patientinnen und Patienten in den frühen, lokal begrenzten Stadien des NSCLC sind in der Regel asymptomatisch (1, 3). NSCLC-spezifische Symptome wie Husten und Schmerzen treten erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf, weshalb sich die Mehrheit der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befindet (3).

Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge und Einteilung in Krankheitsstadien

Auf der Grundlage distinkter zellmorphologischer Merkmale werden Lungenkarzinome in verschiedene Subtypen unterteilt. Die World Health Organisation (WHO) und die International Agency for Research on Cancer (IARC) unterscheiden die in Tabelle 3-1 dargestellten histologischen Subtypen maligner Tumore der Lunge (1, 4).

Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge

Histologischer Subtyp	**Differenzierung**
Plattenepithelkarzinom	• verhornend • nicht verhornend (p40+, TTF1-) • basaloid (p40+/TTF1-)
Adenokarzinom	• präinvasiv • minimal invasiv (<3 cm mit <5 mm Invasion ≈3%) • invasiv o G1: lepidisch (≈3%) o G2: azinär, papillär o G3: mikropapillär, solide • Varianten
Großzelliges Karzinom	*nicht differenziert*
Neuroendokriner Tumor	• Karzinoid o typisches Karzinoid o atypisches Karzinoid • kleinzelliges Karzinom (SCLC) • großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: DGHO 2019 und Travis et al. 2011 (1, 4).	

In Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors unterscheidet man beim Lungenkarzinom das SCLC und das NSCLC. Bei etwa 81,9% bis 83,2% aller Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland wird ein NSCLC diagnostiziert (5-7). Diese Erkrankung wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Eine solche Einteilung hilft, die Prognose der Patientinnen und Patienten abzuschätzen und ist erforderlich, um die Therapie anhand nationaler und internationaler Leitlinien unter Berücksichtigung des individuellen Zustands und der Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten festzulegen (8). Die Einteilung des Tumorbefundes erfolgt anhand des Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Nodus-Metastasen, TNM)-Systems der Union for International Cancer Control (UICC) (8-10):

T: Ausmaß des Primärtumors (Primary **T**umour)

N: Vorliegen und Ausmaß regionärer Lymphknotenmetastasen (Regional Lymph **N**odes)

M: Vorliegen von Fernmetastasen in anderen Geweben (Distant **M**etastases)

Die klinische Einteilung des Lungenkarzinoms anhand des TNM-Systems in der aktuell gültigen Version 8 ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Diese wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der UICC erarbeitet und ist zum 01.01.2017 in Kraft getreten. In Tabelle 3-2 wird ebenfalls die Einteilung der TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 7 aufgeführt, da diese u.a. in noch laufenden und gerade abgeschlossenen klinischen Studien Anwendung fand und somit Grundlage vieler Publikationen zu patientenrelevanten Endpunkten sowie zur Beschreibung prognostischer Faktoren war (1, 8). Auch der Einschluss der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in die ADAURA-Studie (siehe Modul 4) wurde anhand der zu Studienbeginn gültigen TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 7 vorgenommen. Die TNM-Klassifikation Version 7 wird daher diesem Nutzendossier zugrunde gelegt. Dieses Vorgehen wurde im Beratungsgespräch vom 08.10.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-218) durch den G-BA bestätigt (11).

Tabelle 3-2: Gegenüberstellung der klinischen TNM-Klassifikation gemäß der Version 7 und Version 8

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (Version 7)		**TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (Version 8)**	
Deskriptor	**Definition**	**Deskriptor**	**Definition**
Primärtumor (T)			
Tx	• Primärtumor kann nicht beurteilt werden • oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar	**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 Anhaltspunkt für einen Primärtumor	**T0**	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ	**Tis**	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei) • **T1a:** Tumor ≤2 cm in größter Ausdehnung • **T1b:** Tumor >2 cm, aber ≤3 cm in größter Ausdehnung	**T1**	Tumor <3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei) • **T1a(mi):** minimal invasives Adenokarzinom • **T1a**: Tumor ≤1 cm in größter Ausdehnung • **T1b**: Tumor >1 cm, aber ≤2 cm in größter Ausdehnung • **T1c**: Tumor >2 cm, aber ≤3 cm in größter Ausdehnung

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (Version 7)		**TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (Version 8)**	
Deskriptor	**Definition**	**Deskriptor**	**Definition**
T2	Tumor >3 cm, aber ≤7 cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus, ≥2 cm distal der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge • **T2a**: Tumor >3 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung • **T2b**: Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung	**T2**	Tumor >3 cm, aber ≤5 cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, Teile oder der ganzen Lunge umfassend • **T2a**: Tumor >3 cm, aber ≤4 cm in größter Ausdehnung • **T2b**: Tumor >4 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung
T3	• Tumor >7 cm ($T3_{>7}$) • oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen • oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge ($T3_{Centr}$) • oder getrennter Tumorknoten im gleichen Lungenlappen ($T3_{Satell}$)	**T3**	• Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung • oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), Nervus phrenicus, parietales Perikard • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	• Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörper oder Tumor mit malignem Pleuraerguss ($T4_{Inv}$) • oder getrennte Herde im anderen ipsilateralen Lungenlappen ($T4_{Ipsi\ Nod}$)	**T4**	• Tumor >7 cm in größter Ausdehnung • zusätzlicher Tumorknoten in einem ipsilateralen Lungenlappen • oder mit direkter Infiltration von: Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörpern, Carina

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (Version 7)		**TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (Version 8)**	
Deskriptor	**Definition**	**Deskriptor**	**Definition**
Regionärer Lymphknoten (N)			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	**Nx**	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	**N0**	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)	**N1**	Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich einer direkten Invasion des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	**N2**	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten	**N3**	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
Fernmetastasen (M)			
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.	-	-
M0	Keine Fernmetastasen	**M0**	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen • **M1a**: o getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen ($M1a_{Contr\ Nod}$) o oder Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss ($M1a_{Pl\ Dissem}$) • **M1b**: Fernmetastasen	**M1**	Fernmetastasen • **M1a:** o getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen o oder Pleura mit knotigem Befall o oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss • **M1b**: isolierte extrathorakale Metastase • **M1c**: multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehr Organen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Detterbeck et al. 2009 (12), Asamura et al. 2015 (13), Eberhardt et al. 2015 (14), Rami-Porta et al. 2015 (15), Goldstraw et al. 2016 (9), DGHO 2017 (16), AWMF 2018 (8), DGHO 2019 (1).			

Basierend auf der Kombination der Krankheitsdeskriptoren T, N und M teilt die IASLC das NSCLC in unterschiedliche Krankheitsstadien ein. Je nach Schweregrad der Erkrankung wird zwischen frühen, in der Regel operablen (Stadium IA-IIIA), und fortgeschrittenen Stadien (Stadium IIIB-IV) unterschieden. Osimertinib (TAGRISSO®) ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, indiziert. Daher werden in diesem Dossier die frühen Stadien, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen, beschrieben. Darunter fallen operable Tumore der frühen Stadien IB-IIIA, die in Tabelle 3-3 in Verbindung mit Tabelle 3-4 bezüglich des N-Status des Tumors näher adressiert werden (1, 17).

Tabelle 3-3: Krankheitsstadien IB-IIIA im frühen NSCLC gemäß Version 7 und Version 8

Krankheits-stadium	**T-Des-kriptor**	**N-Des-kriptor**	**M-Des-kriptor**	**Krankheits-stadium**	**T-Des-kriptor**	**N-Des-kriptor**	**M-Des-kriptor**
Bis Dezember 2016 (Version 7)				**Ab Januar 2017 (Version 8)**			
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T1a/b	N1		IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1			T2a	N1	
IIB	T2b	N1	M0		T2b	N1	
	T3	N0			T3	N0	
IIIA	T1a/b	N2	M0	IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a/b	N2			T2a-b	N2	
	T3	N1			T3	N1	
	T3	N2					
	T4	N0			T4	N0	
	T4	N1			T4	N1	

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: DGHO 2017 (16), DGHO 2019 (1), Goldstraw et al. 2016 (9), Detterbeck et al. 2009 (12) und AWMF 2018 (8).

Ein Vergleich beider TNM-Versionen zeigt, dass der angepasste Algorithmus zu einer geänderten Einstufung von NSCLC-Patientinnen und -Patienten führen kann. So wurden nach der TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 7 Tumore mit einer Größe von >4 bis 5 cm im Resektat noch der T2a-Kategorie zugeordnet und im Falle einer N0-Situation als Tumorstadium IB klassifiziert (Tabelle 3-3). Gemäß aktualisierter TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 8 werden diese Tumore nun der T2b-Kategorie zugeordnet und damit als Tumorstadium IIA klassifiziert. Hierdurch wird im Hinblick auf die Therapieempfehlungen eine gewisse Vereinheitlichung erreicht, da die Leitlinien in der Vergangenheit nur für IB-Patientinnen und -Patienten mit einer Tumorgröße >4 cm im Resektat bei nodaler Negativität eine adjuvante Chemotherapie empfahlen (18).

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird das sehr heterogene Stadium IIIA nach der Robinson-Klassifikation noch in weitere Subtypen unterteilt (17). Diese sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Die Subklassifikation des Stadiums IIIA dient der Unterscheidung zwischen prä- und postoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen. Insbesondere die Stadien $IIIA_3$ und $IIIA_4$ müssen in der Regel präoperativ (neoadjuvant) vorbehandelt werden, sofern eine Resektion der gesamten Tumormasse inklusive betroffener Lymphknoten überhaupt möglich ist (17).

Tabelle 3-4: Subklassifikationen des Stadiums IIIA nach Robinson

Stadium	**Beschreibung**
$IIIA_1$	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
$IIIA_2$	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
$IIIA_3$[a]	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
$IIIA_4$	Ausgedehnte (‚bulky') oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten
a: Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium klinisch sinnvoll. Quelle: DGHO Leitlinie 2019 (1) und Robinson et al. (17)	

Risikofaktoren

Zigarettenrauchen gilt als der bedeutendste Risikofaktor bei der Entwicklung von Lungenkrebs (1, 8). Raucher weisen in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa neun- bis 24-mal höheres Risiko auf an Lungenkrebs zu erkranken als lebenslange Nichtraucher (8). Bei 85% aller lungenkrebsbedingten Todesfälle konnte ein ursächlicher Zusammenhang zum aktiven Rauchen festgestellt werden (19). Zigarettenrauch enthält neben Teer auch eine Vielzahl von potenziell karzinogenen Stoffen, welche zu unkontrollierter Zellteilung und letztendlich zur Entstehung einer Krebserkrankung führen können (20).

Auch andere schädigende Umwelteinflüsse erhöhen das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Dazu zählen beispielsweise ionisierende Strahlung durch hohe Radonbelastung oder medizinische Strahlenexposition, Diesel-Emissionen, Feinstaub oder Asbest-Exposition. Auch Personen mit einer positiven Lungenkrebsanamnese bei Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (1, 8).

Neben exogenen Faktoren können auch spezifische genetische Veränderungen des Tumors, sog. Treibermutationen, zur Entstehung eines NSCLC beitragen, indem sie das Tumorwachstum und die Tumorvermehrung beeinflussen. Hierzu zählen u.a. aktivierende Mutationen im EGFR-, Anaplastischen Lymphomkinase (ALK)-, Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)-, c-ROS Oncogene 1 (ROS1)- und im v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)-Gen sowie Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusionen (1, 8, 18, 21, 22). Die Therapieoptionen eines NSCLC sind dabei stark von Vorliegen und Art der Mutation abhängig. Die Testung von NSCLC-Patientinnen und Patienten auf aktivierende Mutationen wird daher in den aktuell gültigen Leitlinien dringend empfohlen (1, 8).

Symptomatik

Es gibt im Gegensatz zu anderen Krebsarten keine spezifische Symptomatik und keine verfügbaren diagnostischen Verfahren zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms (23). Das Lungenkrebsscreening mittels Low-dose-Computertomographie (CT) befindet sich zwar derzeit in der Prüfung, findet jedoch zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland außerhalb klinischer Studien noch keine Anwendung (24, 25). Neben der Krankheitsschwere und dem Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten korrelieren krankheitsspezifische Symptome bei Erstdiagnose jedoch mit einer schlechten Prognose.

In den frühen Stadien ist das NSCLC häufig noch asymptomatisch. Schmerzen, Luftnot, Husten teils mit blutigem Auswurf oder andere Symptome sind regelhaft ein Ausdruck fortgeschrittener oder metastasierter Stadien (1, 3, 8, 26), weshalb die Mehrheit der Patientinnen und Patienten erst in einem palliativen Stadium diagnostiziert werden (3, 27, 28).

In den Krankheitsstadien des NSCLC, die für ein primär operatives Herangehen in Frage kommen, ist der Befund eines NSCLC meist zufällig und ergibt sich im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen bei anderen Erkrankungen oder Symptomen, die nicht durch das NSCLC verursacht werden (3).

Diagnostik

Zur Abklärung eines initialen Verdachts, z.B. aufgrund von Symptomen oder auffälligen Röntgenbefunden, werden klinische Untersuchungen und weitere bildgebende Verfahren eingesetzt (1). Zu den klinischen Untersuchungen zählen die Erfragung der Krankheitsvorgeschichte und Rauchgewohnheiten zur Abklärung einer Prädisposition sowie die Feststellung von eventuellen Begleiterkrankungen (8). Außerdem werden verschiedene Laborparameter erhoben (1). Anhand bildgebender Verfahren werden die Lage und Größe des Primärtumors bestimmt und der Metastasierungsgrad ermittelt (1, 8).

In Deutschland wird hierfür die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchung empfohlen. Alternativ kann eine Kombination aus Abdomen-CT, Thorax-CT, Knochenszintigraphie und Schädel-Magnetresonanztomographie (MRT)/CT zum Einsatz kommen. Für die Entnahme von Tumorgewebe zur histopathologischen Untersuchung und phänotypischen Charakterisierung können in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation des Tumors Biopsien entnommen werden (8, 23).

Die Gewinnung von Tumorgewebe oder Tumorzellen ist eine Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung und eine präzise histologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors. Die histologische Untersuchung dient der Bestätigung der Diagnose. Mithilfe zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchungen kann die diagnostische Genauigkeit v.a. bei wenig differenzierten Tumorzellen erhöht werden und eine Subklassifizierung insbesondere des NSCLC erfolgen (29-31).

Therapieempfehlungen für die adjuvante Behandlung der Stadien IB-IIIA des NSCLC

In den frühen, operablen Stadien IB-IIIA, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, besteht ein kurativer Therapieansatz. Die wichtigste und wirksamste Maßnahme zur Behandlung eines NSCLC der Stadien IB-IIIA ist die primäre chirurgische Entfernung des Tumors. Bedingung für die Operabilität eines Tumors ist regelhaft ein präoperativer Lymphknotenstatus von N0 oder N1. Postoperativ kann sich dennoch eine N2-Situation ergeben, die dann nach den Robinson-Kriterien (siehe Tabelle 3-4) eine Subklassifikation des Stadiums IIIA und somit eine Differenzierung zwischen prä- und postoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen erfordert (17). Die Resektion des Tumors kann vollständig oder nur partiell erfolgen. Um das Risiko eines Lokalrezidivs möglichst gering zu halten, sollte der Tumor jedoch, sofern möglich, mittels Komplettresektion (R0-Resektion) entfernt werden (1, 8). Je nach Stadium kann nach einer Resektion eine adjuvante Chemotherapie zum Einsatz kommen (siehe Abbildung 3-1) (1, 8). Das Wiederauftreten der Erkrankung ist als Scheitern dieses Heilungsversuchs zu verstehen und bedingt in der Regel palliative Folgetherapien (1, 3, 8). Im Stadium IIIA kann im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie zudem eine Strahlentherapie des Mediastinums zum Einsatz kommen (siehe Abbildung 3-1) (1, 8, 32). Diese ist jedoch nur in Einzelfällen in bestimmten Substadien des Stadiums IIIA bei Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren mit gutem Allgemeinzustand angezeigt, vor allem dann, wenn sich intra- oder postoperativ ein Befall einer Lymphknotenstation vom Typ N2 herausstellt (1, 17). Außerdem gilt es in diesem Zusammenhang zu beachten, dass derzeit nur eine sehr limitierte Evidenz bezüglich der Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode zur Verfügung steht. Ein signifikanter Einfluss auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit konnte bezüglich einer postoperativen Bestrahlung des Mediastinums bisher nicht nachgewiesen werden (1, 33).

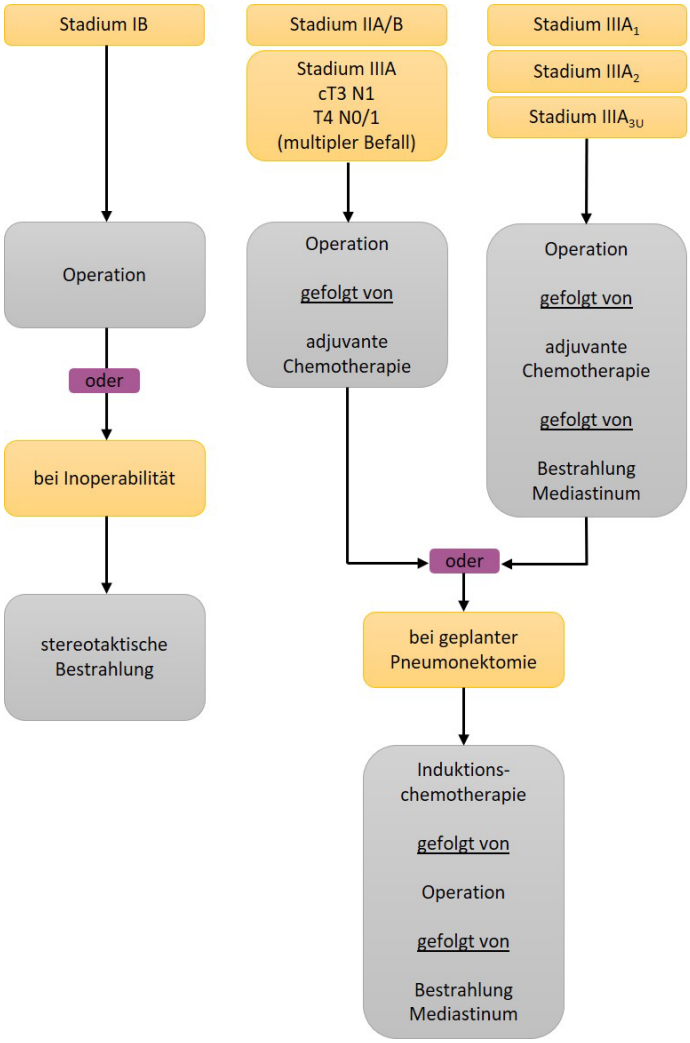

Abbildung 3-1: Therapiestruktur für das NSCLC der Stadien IB-IIIA

Gemäß Leitlinie sind die Therapieempfehlungen abhängig vom Stadium der Erkrankung. Die Einteilung der NSCLC-Stadien erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation Version 8. Die TNM-Klassifikation gibt Auskunft über Größe und Ausmaß des Tumors (T), das Vorliegen und Ausmaß regionärer Lymphknoten (N)-metastasen sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M) in anderen Geweben und Organen. In Abbildung 3-1 sind nur Therapieempfehlungen für die Stadien IB-IIIA ($IIIA_1$, $IIIA_2$ und $IIIA_{3U}$) gemäß Leitlinie aufgeführt (1).
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Modifiziert nach der DGHO-Leitlinie 2019 (1).

EGFR-Mutationen im NSCLC

Genetische Veränderungen des Tumors bilden die Grundlage für die Typisierung des NSCLC, um zielgerichtete Therapien zu ermöglichen. Aktivierende Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne (mutationspositive EGFR-Varianten) führen in der Regel zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors. Anti-apoptotische Signaltransduktionswege, wie der Mitogen-Activated Protein (MAP)-Kinase- und der Phosphoinositol-3 (PI3)-Kinase-Signaltransduktionsweg, werden initiiert, was folglich zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen kontrollierter Apoptose und Proliferation führt (34). Das Vorliegen von aktivierenden EGFR-Mutationen kann zu einer erhöhten Rezeptoraktivität und dadurch zu einer erhöhten Zellproliferation führen. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten auftretenden aktivierenden EGFR-Aberrationen sind die Deletion in Exon 19 sowie die im Exon 21 auftretende Punktmutation L858R (1, 35, 36).

Bei etwa 10,3%-14,1% der europäischen und nordamerikanischen Patientinnen und Patienten wird ein NSCLC durch eine aktivierende EGFR-Mutation verursacht (37, 38).

Aktuelle europäische Leitlinien empfehlen bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC-Stadium eine zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) (21, 39). Für die frühen Stadien des NSCLC waren bis zur Zulassung von Osimertinib keine EGFR-TKI oder andere zielgerichtete Therapien zugelassen.

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und für die eine adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion in Frage kommt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapieziele und therapeutischer Bedarf in der adjuvanten Behandlung des NSCLC

Die adjuvante Therapie der frühen Stadien IB bis IIIA hat einen kurativen Anspruch mit dem Ziel der dauerhaften Tumorfreiheit und dadurch bedingten Verlängerung der Überlebenszeit (1). Gleichzeitig sollte die Therapie im Idealfall gut verträglich sein und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten bzw. nicht negativ beeinflussen. Durch eine Operation kann der Tumor in ca. 94% der Fälle vollständig reseziert werden (40). Die Angst vor einem Wiederauftreten der Erkrankung bzw. das Wissen um das Scheitern des Heilungsversuchs stellt eine der größten Belastungen für Krebspatientinnen und -Patienten dar (41). Die psychischen und physischen Folgen eines Rezidivs führen oftmals zu einer deutlichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (42). Ein Rezidiv mit zugleich fortgeschrittenem Tumorstadium (IIIB-IV) geht in der Regel mit einer Vielzahl von Symptomen (z.B. Husten, Dyspnoe, Fatigue oder Schmerzen) sowie einer Palliativversorgung und den damit verbundenen Nebenwirkungen einher (1, 3, 42). Trotz der kurativen Absicht in den frühen NSCLC-Stadien ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden, bisher hoch (1, 43). Die Prognose ist dabei primär vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig. So sind im Stadium IB etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten (45%) und im fortgeschrittenen Stadium IIIA bereits ca. drei Viertel der Patientinnen und Patienten (76%) von einem Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von fünf Jahren betroffen (43). Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit etwa 55% bis 60% im Stadium IB, ca. 45% bis 55% im Stadium IIA, 35% bis 45% im Stadium IIB und ca. 15% bis 40% für das sehr heterogene Stadium IIIA niedrig (1). Aus diesen Gründen ist das oberste Ziel der adjuvanten Behandlung früher NSCLC-Stadien, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und so unter Erhalt einer hohen Lebensqualität die Überlebensprognose deutlich zu verbessern. Die Rezidiv- und 5-Jahres-Überlebensraten zeigen jedoch deutlich, dass dieses Ziel durch die bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend erfüllt wird und der therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten nicht gedeckt ist. Eine besondere Herausforderung beim NSCLC ist die Therapie von Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), deren erstmaliges Auftreten mit einer besonders schlechten Überlebensprognose und einer teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik (z.B. neurokognitive Defizite, Krampfanfälle) verbunden ist (44-47). So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten (48, 49). Bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC ist die Entwicklung von Metastasen im ZNS mit bis zu 50% besonders häufig (50, 51).

Ein entscheidender Faktor für den Behandlungserfolg von ZNS-Metastasen ist die ZNS-Gängigkeit eines Wirkstoffs. Viele Chemotherapeutika wie z.B. Pemetrexed (52-54) sowie die EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation (55-58) können aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften die intakte Blut-Hirn-Schranke nur in eingeschränktem Maße passieren oder werden aktiv aus dem ZNS geschleust. Dadurch können die Entwicklung und das Wachstum von ZNS-Metastasen nicht verhindert werden und es kommt zum Fortschreiten der Erkrankung. Auch in den frühen NSCLC-Stadien werden dringend Therapieoptionen benötigt, die das Auftreten von ZNS-Metastasen verhindern bzw. deutlich hinauszögern (47, 51).

In der Gesamtschau der Therapieziele und des therapeutischen Bedarfs beim NSCLC wird deutlich, dass in der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion wirksame und zielgerichtete Therapieoptionen bei aktivierenden Mutationen des EGFR benötigt werden, die

- durch Vermeidung eines Rezidivs der Erkrankung zur deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit beitragen,
- die Entstehung von ZNS-Metastasen vermeiden,
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Therapie aufrechterhalten,
- eine geringe Kurz- und Langzeittoxizität aufweisen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib

Bisher stand für die adjuvante Behandlung der Stadien IB-IIIA in Deutschland keine zugelassene, zielgerichtete adjuvante Behandlung zur Verfügung (1). EGFR-TKIs wurden nur im Rahmen von Studien als zielgerichtete adjuvante Therapiemaßnahme in den frühen Stadien des NSCLC geprüft (59-61).

Die Wirksamkeit von Osimertinib, der zu den EGFR-TKI der dritten Generation (62, 63) zählt, wurde bereits in fortgeschrittenen und metastasierten Stadien gezeigt und nun für die frühen Stadien des NSCLC bei initialer Tumorfreiheit durch Erteilen der Zulassung bestätigt.

Mit Osimertinib steht nun erstmals ein Wirkstoff zur zielgerichteten, adjuvanten Behandlung der Stadien IB-IIIA des EGFR-mutierten NSCLC zur Verfügung, der entscheidend zur Vermeidung von Rezidiven und zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit auf Kuration beiträgt (64) und zudem Hinweise auf einen protektiven Effekt in Bezug auf ZNS-Metastasen als Erstmanifestation eines Rezidivs liefert (64). Osimertinib besitzt eine sehr gute ZNS-Gängigkeit und kann so entscheidend zu einem wichtigen Therapieziel des NSCLC und zu einer systemischen Kontrolle der Erkrankung beitragen (56, 65), wodurch sich die Prognose der Patientinnen und Patienten entscheidend verbessert.

Des Weiteren birgt Osimertinib durch seine geringe Bindungsaffinität zur Wildtypform des EGFR und zu strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen nur ein geringes Nebenwirkungspotenzial (62, 63, 66, 67).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass aktuell keine weiteren Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet existieren. Zudem sind die 5-Jahres-Überlebens- und Rezidivraten der Patientinnen und Patienten in den Stadien IB-IIIA unter Berücksichtigung der kurativen Absicht der Behandlung nicht zufriedenstellend. Somit besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, die zu einer Vermeidung von Rezidiven führen und sich positiv auf das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten auswirken. Durch Osimertinib steht erstmals eine orale zielgerichtete, effektive Therapie in der adjuvanten Behandlungssituation zur Verfügung, die gut verträglich ist und das Risiko eines Rezidivs des EGFR-mutierten NSCLC weiter reduzieren kann (64). Somit trägt Osimertinib entscheidend dazu bei, den großen therapeutischen Bedarf in der adjuvanten Behandlung des frühen EGFR-mutierten NSCLC zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für Deutschland liegen keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten zum EGFR-mutierten NSCLC vor, daher beziehen sich die allgemeinen Darstellungen der Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 C33 und C34). Die Basis dafür bilden die Publikationen des Robert Koch-Instituts (RKI) (26, 68, 69).

Inzidenz

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und der dritthöchsten bei Frauen. Im Jahr 2016 erkrankten ca. 35.960 Männer und 21.500 Frauen an einem Lungenkarzinom (siehe Tabelle 3-5).

Dies entspricht einer rohen Erkrankungsrate von 88,6 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern bzw. 51,5 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen. Für das Jahr 2020 wurden seitens des RKI 36.460 Neuerkrankungen bei Männern und 25.920 Neuerkrankungen bei Frauen prognostiziert (26). Für das Jahr 2021 liegt zu den Neuerkrankungen bei Männern und Frauen keine Prognose des RKI vor.

Tabelle 3-5 fasst die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland gemäß den Angaben des RKI zusammen.

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD 10 C33.0-C34.0) in Deutschland

Inzidenz	**2015**		**2016**		**Prognose für 2020**	
	Frauen	**Männer**	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**	**Männer**
Neuerkrankungen	21.470	36.860	21.500	35.960	25.920	36.460
Rohe Erkrankungsrate[a]	51,7	91,8	51,5	88,6	62,4	90,1
Standardisierte Erkrankungsrate[a,b]	31,9	59,9	31,4	57,5	36,7	55,1
Medianes Erkrankungsalter	69	70	69	70	-	

a: je 100.000 Personen
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Modifiziert nach RKI-Krebsregisterband 2015/2016 (26).

In Bezug auf die Neuerkrankungen bestehen wesentliche alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern liegt eine wesentlich höhere Inzidenz des Lungenkarzinoms vor als bei Frauen. Das mediane Erkrankungsalter lag im Jahr 2016 bei Männern bei 70 Jahren und bei Frauen bei 69 Jahren (siehe Tabelle 3-5). Anhand des RKI-Krebsregisterbandes für 2015/2016 wird ersichtlich, dass die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter ansteigt. Die Höchstwerte werden bei Männern in der Altersgruppe der 80- bis 85-Jährigen erreicht, bei den Frauen in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen. Bei Kindern und Jugendlichen treten Lungenkarzinome äußerst selten auf (siehe Abbildung 3-2).

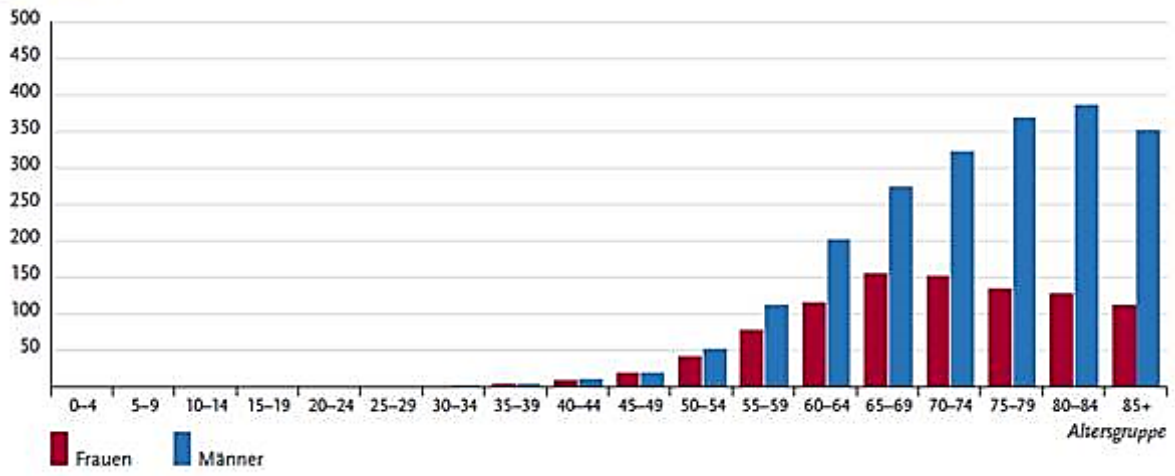

Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2015-2016 je 100.000
Quelle: entnommene Abbildung 3.12.2 aus (26).

5-Jahres-Prävalenz

Das RKI gibt die 5-Jahres-Prävalenz an als die Anzahl an lebenden Personen zu einem bestimmten Stichtag, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre (z.B. 2012 bis 2016) neu erkrankt sind (26, 68, 69).

Im Jahr 2016 lag die 5-Jahres-Prävalenz bei Männern bei 58.300, bei Frauen hingegen bei 38.200. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 somit bei 96.500 (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD 10 C33-C34) im Jahr 2016

Prävalenz	**Männer**	**Frauen**	**Gesamt[a]**
5-Jahres-Prävalenz C33.0-C34.0	58.300	38.200	96.500
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modifiziert nach RKI Krebsregisterband 2015/2016 (26).			

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 die Angabe von Quellen.

Für die Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz liegen zurzeit keine aktuellen Daten vor. Um für die nächsten fünf Jahre die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz zu prognostizieren, wurden nachfolgend Daten der RKI-Krebsregisterbände der Jahre 2012-2016 herangezogen (26, 68, 69). Basierend auf den verfügbaren Daten dieser einzelnen Krebsregisterbände des RKI wurde anhand einer linearen Regression eine Tendenz für die Entwicklung des NSCLC in den nächsten fünf Jahren abgeschätzt (siehe Tabelle 3-7).

Mithilfe dieser linearen Regression lässt sich pro Jahr für die Inzidenz eine Steigungsrate von 1.370 und für die 5-Jahres-Prävalenz eine Steigungsrate von 4.575 berechnen (70).

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate und Gesamtbevölkerung werden Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz anschließend für die nächsten fünf Jahre linear fortgeschrieben (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2021 bis 2026

	Jahr	Inzidenz[a]	5-Jahres-Prävalenz[a.b]
Historische RKI-Daten	**2012**	52.520	78.200
	2013	54.510	k.A.
	2014	53.840	81.500
	2015	58.330	k.A.
	2016	57.460	96.500
Prognose[a] (Spanne)	**2021**	64.922	117.425
	2022	66.292	122.000
	2023	67.662	126.575
	2024	69.032	131.150
	2025	70.402	135.725
	2026	71.772	140.300

a: Zur Berechnung der linearen Regression wurden die Werte aus den Jahren 2012 bis 2016 der RKI-Krebsregisterbände herangezogen. Da die dort vorliegenden Angaben anhand ganzer Zahlenwerte dargestellt werden, wird auch im Folgenden mit ganzen Zahlenwerten weitergerechnet.
b: Den Angaben der RKI-Krebsregisterbände 2012 bis 2016 lassen sich keine Prävalenzangaben für die Jahre 2013 und 2015 entnehmen (26, 68, 69).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: RKI-Krebsregisterbände 2012-2016 (26, 68, 69), Eigene Berechnungen (70).

Für das Jahr 2021 ergeben sich 64.922 Neuerkrankungen. Bis zum Jahr 2026 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patientinnen und Patienten auf 71.772 zu erwarten (Tabelle 3-7).

Für das Jahr 2021 ergeben sich für eine 5-Jahres-Prävalenz 117.425 prävalente Patientinnen und Patienten und für das Jahr 2026 lassen sich 140.300 prävalente Patientinnen und Patienten prognostizieren (Tabelle 3-7).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Osimertinib als adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen	**Teilpopulation 1[a]** Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung	942[b] (772-1.112)	823[b] (678-977)

a: Es wird davon ausgegangen, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) alle Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, diese erhalten. Somit kommen die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage.
b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Eigene Berechnungen (70).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Für Deutschland liegen zur Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit NSCLC nach vollständiger Tumorresektion mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon-19-Deletion (Ex19del) keine veröffentlichten Daten vor. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden schrittweise hergeleitet (Abbildung 3-3).

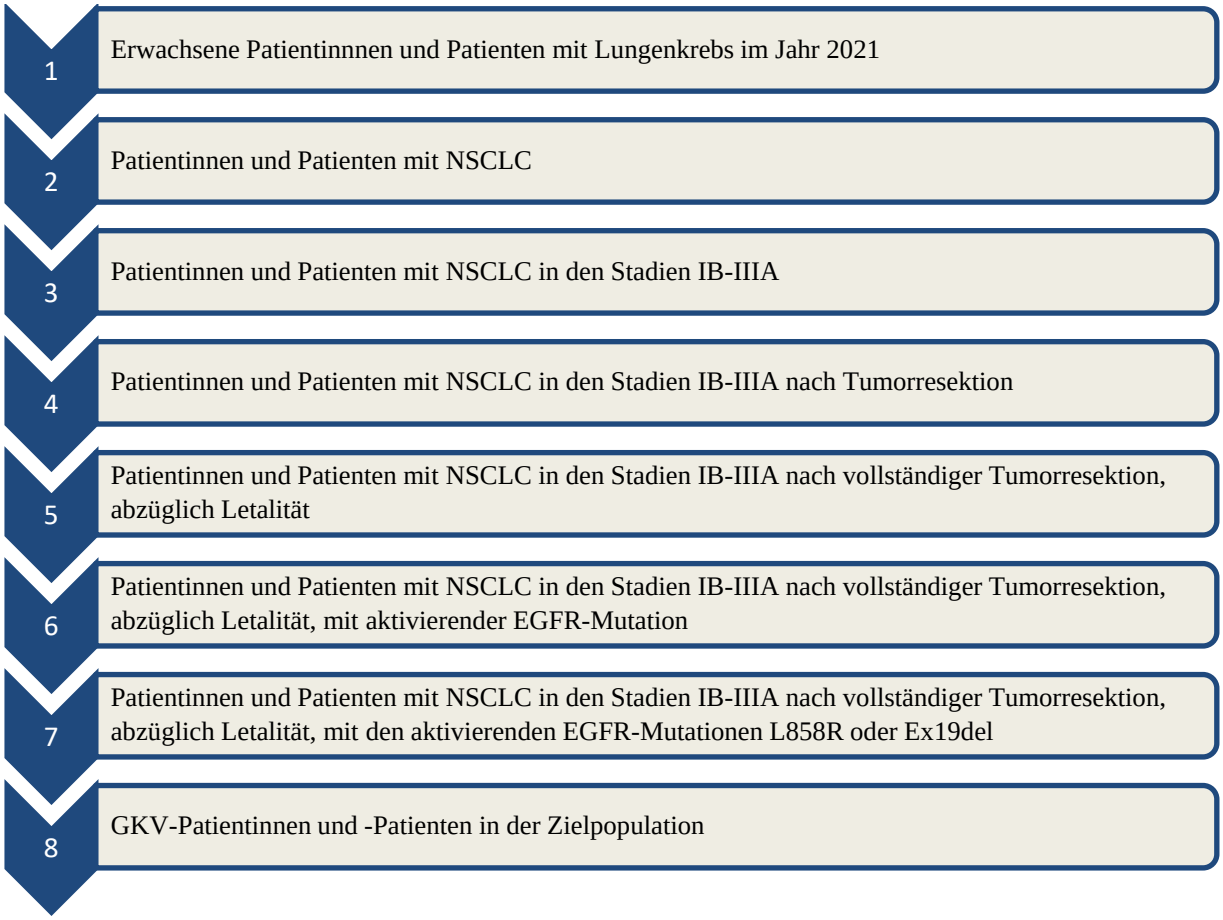

Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet

1. Schritt (Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs im Jahr 2021)

Für die Berechnung der Zielpopulation zum vorliegenden Anwendungsgebiet dient die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2021 als Ausgangswert. Hieraus ergeben sich für das Jahr 2021 **64.922** inzidente Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland (Tabelle 3-7).

2. Schritt (Patientinnen und Patienten mit NSCLC)

Osimertinib ist für die Behandlung des NSCLC zugelassen. Angaben zum prozentualen Anteil des NSCLC an allen Lungentumoren liefern die Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) und das Tumorregister München (TRM) (5-7). Beide Datenquellen können als ausreichend groß und valide betrachtet werden.

Die ADT besteht aus 32 klinischen Registern aus 15 Bundesländern (Stand: Februar 2018) und verfügt derzeit über mehr als 311.696 Datensätze aus den Jahren 2000 bis 2016. Gemäß ADT gehören 83,2% aller bösartigen Lungentumore zur Gruppe des NSCLC (Folie 8; Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom abzüglich der Patientinnen und Patienten mit SCLC und der Patientinnen und Patienten mit unbestimmter Histologie) (7).

Das TRM betrachtet eine Population im Einzugsgebiet von München von 4,81 Millionen in den Diagnosejahren 1988-2019. Aus den Daten des TRM lässt sich ein Anteil von 81,9% NSCLC-Patientinnen und Patienten (ICD-10 C33, C34) ableiten (Anzahl Patientinnen und Patienten mit NSCLC geteilt durch die Summe der Patientinnen und Patienten mit NSCLC und SCLC: 27.687 / (27.687 + 6109)) (5, 6).

Auf Basis der herangezogenen Quellen ergibt sich mit 81,9% die Untergrenze von **53.171** Patientinnen und Patienten sowie mit 83,2% die Obergrenze von **54.015** Patientinnen und Patienten.

3. Schritt (Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA)

Osimertinib ist zugelassen für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion in den Stadien IB-IIIA. Die prozentualen Anteile der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA können mittels Daten aus dem aktuellen Jahresbericht Lunge 2020 näherungsweise ermittelt werden (40). Hier werden die operativen Primärfälle mit Lungenkarzinom nach Stadium angegeben. Bezogen auf die Gesamt-Primärfälle entfallen 5,58% auf Stadium IB, 2,18% auf Stadium IIA, 7,81% auf Stadium IIB und 12,31% auf Stadium IIIA ((40), Folie 8). Diese Anteile wurden auf die untere und obere Spanne der Patientinnen und Patienten mit NSCLC angewendet und addiert. Dies entspricht einer Spanne von **14.824** bis **15.059** NSCLC-Patientinnen und -Patienten in den Stadien IB-IIIA, die eine Tumorresektion erfahren haben.

Ferner schließen die operablen Primärfälle mit Lungenkarzinom nicht nur NSCLC-Fälle, sondern auch SCLC- oder sonstige Lungenkarzinomfälle ein, die gemäß Leitlinien auch eine adjuvante Behandlung erhalten können. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass nur etwa 16,8% (Datengrundlage ADT) bis 18,1% (Datengrundlage TRM) der Lungentumore als SCLC kategorisiert werden und davon in Stadium I-II bzw. III lediglich 5% bzw. 30% vorstellig werden. Daher machen die Nicht-NSCLC-Primärfälle nur einen sehr kleinen Teil aus (1, 5-7). Folglich kommt es bei der Ermittlung der NSCLC-Patientinnen und -Patienten in den Stadien IB-IIIA zu einer Überschätzung der Zahlen, die jedoch als gering eingestuft wird.

4. Schritt (Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach Tumorresektion)

Unter den Patientinnen und Patienten mit NSCLC der Stadien IB-IIIA werden diejenigen betrachtet, die sich einem operativen Eingriff zur Tumorresektion unterziehen. Diese Anteile werden im aktuellen Jahresbericht Lunge aus dem Jahr 2020 auf 76,09% für Stadium IB, auf 74,25% für Stadium IIA, auf 71,12% für Stadium IIB und auf 50,08% für Stadium IIIA beziffert (40). Diese Anteile wurden auf die Spanne des vorherigen Schrittes angewendet. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach Tumorresektion eine Untergrenze von **9.349** Patientinnen und Patienten und eine Obergrenze von **9.498** Patientinnen und Patienten.

5. Schritt (Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität)

Im nächsten Schritt werden nur diejenigen Patientinnen und Patienten betrachtet, deren Tumor vollständig entfernt worden ist. Für die Patientinnen und Patienten in Stadium I-II gibt der Lungenbericht 2020 einen Anteil von 98,04% und für Patientinnen und Patienten in Stadium III einen Anteil von 90,00% an (40).

Des Weiteren ist in diesem Schritt die Letalität in der frühen postoperativen Phase zu berücksichtigen, die im aktuellem Lungenbericht aus dem Jahr 2020 auf 1,65% beziffert wird (40). Folglich ergibt sich daraus eine Untergrenze von **8.756** Patientinnen und Patienten und eine Obergrenze von **8.895** Patientinnen und Patienten.

6. Schritt (Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität, mit aktivierender EGFR-Mutation)

Zur Bestimmung des Anteils an NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit nachgewiesener aktivierender EGFR-Mutation liegen die REASON-Studie sowie die Quelle Zhang et al. 2016 vor (37, 38).

Die REASON-Studie ist eine nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Observationsstudie, die im Auftrag von AstraZeneca durchgeführt wurde. In dieser Registerstudie wurden Daten von 4.200 Patientinnen und Patienten (≥18 Jahre) mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB/IV in Deutschland erhoben. Die Patientinnen und Patienten wurden unter realen Bedingungen beobachtet und therapiert. Das primäre Ziel der Studie war, Angaben über die Häufigkeit aktivierender EGFR-Mutationen in dem Patientinnen- und Patientenkollektiv zu gewinnen. Darüber hinaus wurden unter anderem auch die eingesetzten Therapieregime sowie deren Abfolgen dokumentiert. Die Häufigkeit aktivierender EGFR-Mutationen bei NSCLC-Patientinnen und -Patienten lag in der REASON-Studie bei 10,3% (71). Untersuchungen zu frühen Stadien des NSCLC (I-III) haben keine Hinweise ergeben, dass sich die Häufigkeit von EGFR-Mutationen zwischen frühen und fortgeschrittenen Stadien unterscheidet, weshalb die Häufigkeitsangabe zur EGFR-Mutation aus der REASON-Studie auch für die adjuvante Therapiesituation herangezogen werden kann (37, 38).

Zhang et al. führten eine systematische Recherche und Meta-Analyse zur Prävalenz von EGFR-Mutationen in Patientinnen und Patienten mit NSCLC durch. Für die Meta-Analyse wurden 456 Studien, darunter hauptsächlich Kohorten- und Fall-Kontrollstudien, mit 115.815 NSCLC-Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In der untersuchten Population wiesen 30.466 Patientinnen und Patienten eine EGFR-Mutation auf. Für Europa betrug die Prävalenz für EGFR-Mutationen 14,1% (95%-KI: 12,7; 15,5) (37).

Entsprechend ergibt sich mit 10,3% eine untere Grenze von **902** Patientinnen und Patienten und mit 14,1% eine obere Grenze von **1.254** Patientinnen und Patienten.

7. Schritt (Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität, mit den aktivierenden EGFR-Mutation L858R oder Ex19del)

Für den Anteil der Substitutionsmutation L858R und der Exon-19-Deletion unter allen aktivierenden EGFR-Mutationen werden die Publikationen Gahr et al. 2013 und Faehling et al. 2017 et al. herangezogen (72, 73).

Gahr et al. untersuchten im Rahmen einer süddeutschen multizentrischen Studie 1201 NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit kaukasischer Herkunft auf ihren EGFR-Mutationsstatus. Unter diesen 1201 NSCLC-Proben wurde in 118 Fällen eine aktivierende EGFR-Mutation identifiziert. Mit 28 Fällen betrug der Anteil der L858R-Mutation an allen aktivierenden EGFR-Mutationen 23,7%, wohingegen der Anteil der Deletion im Exon 19 mit 73 Fällen auf 61,9% beziffert wurde (73). Insgesamt beläuft sich damit der Anteil der aktivierenden Mutationen L858R und Ex19del auf 85,6%.

Faehling et al. analysierten bei 824 Patientinnen und Patienten von überwiegend kaukasischer Herkunft, die von 2006 bis 2015 in süddeutschen Kliniken die Diagnose eines NSCLC erhielten, ihren EGFR-Mutationsstatus. Unter 44 EGFR-mutierten Testresultaten handelte es sich in 12 Fällen (27,3%) um eine L858R-Mutation und in 27 Fällen (61,4%) um eine Deletion im Exon 19 (72). Der Anteil der aktivierenden Mutationen L858R und Ex19del beträgt damit in Summe 88,7%.

Hieraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion und den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del eine Untergrenze von **772** Patientinnen und Patienten und eine Obergrenze von **1.112** Patientinnen und Patienten.

8. Schritt (GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation)

Die Berechnung der Anzahl an Patientinnen und Patienten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für Dezember 2019 mit 73.053.000 Mio. Versicherten angegeben (74). Gemäß dem Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im Dezember 2019 83.166.711 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner (75). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 87,84% errechnen.

In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation ergibt sich die absolute Untergrenze von **678** Patientinnen und Patienten sowie die absolute Obergrenze von **977** Patientinnen und Patienten.

Die Anzahl der Patienten der GKV in der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf **823** Patientinnen und Patienten.

In Tabelle 3-9 werden nochmals die einzelnen Herleitungsschritte zusammengefasst:

Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Rechen-schritt	Population	Anteil in %	Anzahl	Quelle
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) im Jahr 2021	-	64.922	Eigene Berechnung; basierend auf RKI-Krebsregisterbänden 2011-2016 (26, 68, 69)
2	Patientinnen und Patienten mit NSCLC	81,9-83,2	53.171-54.015	TRM (5, 6) ADT (7)
3	Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA	IB: 5,58 IIA: 2,18 IIB: 7,81 IIIA: 12,31	14.824-15.059	Lungenbericht 2020 (40)
4	Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach Tumorresektion	IB: 76,09 IIA: 74,25 IIB: 71,12 IIIA: 50,08	9.349-9.498	Lungenbericht 2020 (40)
5.1	Patientinnen und Patienten mit NSCLC, in den Stadien IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität	IB: 98,04 IIA: 98,04 IIB: 98,04 IIIA: 90,00	8.903-9.044	Lungenbericht 2020 (40)
5.2		98,35	8.756-8.895	Lungenbericht 2020 (40)
6	Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität, mit aktivierender EGFR-Mutation	10,3-14,1	902-1.254	REASON-Studie (71), Zhang et al. 2016 (37)
7	Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität, mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del	85,6-88,7	942[a] (772-1.112)	Gahr et al. 2013 (73), Faehling et al. 2017 (72)
8	GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation	87,84	823[a] (678-977)	BMG (74), Destatis (75)

a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientinnen- und Patientenzahlen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Eigene Berechnungen (70).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Osimertinib als adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen	**Teilpopulation 1[a]** Patienten nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung	erheblich	823[b] (678-977)
a: Es wird davon ausgegangen, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) alle Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, diese erhalten. Somit kommen die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 für eine Therapie mit Osimertinib nur in seltenen Fällen oder gar nicht infrage. b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientinnen- und Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnungen (70).			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der in Modul 4 A, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für die Teilpopulation 1.

Für Teilpopulation 2 stehen keine vergleichenden Daten zur Verfügung.

In der Versorgungsrealität würde Osimertinib den Patientinnen und Patienten erst dann verabreicht werden, wenn diese vorher bereits alle indizierten adjuvanten Behandlungsoptionen gemäß Leitlinienempfehlung erhalten haben oder für diese nicht geeignet waren. Letzteres trifft zu, wenn aufgrund des Krankheitsstadiums die adjuvante Chemotherapie nicht indiziert ist oder aufgrund von patientenspezifischen Faktoren keine Eignung für eine adjuvante Chemotherapie vorliegt. Diese Patientinnen und Patienten befinden sich in Teilpopulation 1 (1).

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgten auf Grundlage aktuell gültiger, evidenzbasierter Leitlinien der DGHO und der AWMF (8). Darüber hinaus wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt (Stand: 10.05.2021). Die Hintergrundinformationen wurden aus Primär- und Sekundärliteratur entnommen. Im Falle von Übersichtsarbeiten wurden die dort getroffenen Aussagen mit den Aussagen aus den Originalarbeiten auf inhaltliche Konsistenz überprüft.

Zur Darstellung der Epidemiologie wurde auf die RKI-Krebsregisterbände der Jahre 2015, 2017 und 2019 zurückgegriffen (26, 68, 69). Weiterhin wurden Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, des Statistischen Bundesamtes, einer Reihe von regionalen und überregionalen Krebsregistern sowie mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Lungenkrebs herangezogen, die in den entsprechenden Abschnitten zitiert werden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.“ DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2019.

2. Gesundheitsberichtserstattung (GBE) des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) für das Jahr 2018. 2021.

3. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.

4. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med. 2011;32(4):669-92.

5. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2021.

6. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Kleinzelliges BC). 2021.

7. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2018.

8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.

9. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):39-51.

10. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Staging Manual in Thoracic Oncology. 2009.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-218: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2020.

12. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009;136(1):260-71.

13. 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. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(12):1675-84.

14. 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. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(11):1515-22.

15. 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. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(7):990-1003.

16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.“ DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2017.

17. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):243s-65s.

18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2021. 2021.

19. The ASPECT Consortium. Tobacco or Health in the European Union - Past, Present and Future. 2004.

20. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011;32(4):605-44.

21. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(suppl 5):v1-v27.

22. Ricciuti B, Brambilla M, Metro G, Baglivo S, Matocci R, Pirro M, et al. Targeting NTRK fusion in non-small cell lung cancer: rationale and clinical evidence. Medical Oncology. 2017;34(6):105.

23. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiesen W, Morr H, Schoenfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Pneumologie. 54. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York. 2000. p. 361-71.

24. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. International Journal of Cancer. 2020;146(6):1503-13.

25. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. New England Journal of Medicine. 2020;382(6):503-13.

26. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.]. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.

27. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, Belloni E, Dall'Olio V, Bernard L, et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. EMBO molecular medicine. 2011;3(8):495-503.

28. Porter JC, Spiro SG. Detection of early lung cancer. Thorax. 2000;55 Suppl 1(Suppl 1):S56-S62.

29. Soltermann A, Moch H. Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Diagnostik, Prognose, Therapie und Prävention. The Medical Journal. 2009.

30. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. The European respiratory journal. 2001;18(6):1059-68.

31. Downey P, Cummins R, Moran M, Gulmann C. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma of lung. APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. 2008;116(6):526-9.

32. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28:iv1-iv21.

33. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. Annals of Oncology. 2020;31:S1178.

34. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene. 2009;28 Suppl 1:S24-31.

35. Zhou C, Yao LD. Strategies to Improve Outcomes of Patients with EGFR-Mutant Non–Small Cell Lung Cancer: Review of the Literature. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(2):174-86.

36. Minari R, Bordi P, Tiseo M. Third-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer: review on emerged mechanisms of resistance. Translational lung cancer research. 2016;5(6):695-708.

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. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L, et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. BMC Cancer. 2018;18(1):135.

39. 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. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29 Suppl 4:iv192-iv237.

40. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2020. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018. 2020.

41. Lee Y-H, Hu C-C, Humphris G, Huang IC, You K-L, Jhang S-Y, et al. Screening for fear of cancer recurrence: Instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. Journal of the Formosan Medical Association. 2020;119(6):1101-8.

42. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(2):233-41.

43. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(21):3552-9.

44. Han G, Bi J, Tan W, Wei X, Wang X, Ying X, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? Oncotarget. 2016;7(35):56998-7010.

45. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer. 2015;88(1):108-11.

46. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, Kern I, Sadikov A, Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. Radiol Oncol. 2014;48(2):173-83.

47. Reinmuth N, Würschmidt F. ZNS-Befall bei Patienten mit NSCLC. Im Focus Onkologie. 2018;21(4):54-62.

48. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. Current oncology (Toronto, Ont). 2013;20(4):e300-6.

49. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. Frontiers in oncology. 2014;4:248.

50. Tan C-S, Cho BC, Soo RA. Treatment options for EGFR mutant NSCLC with CNS involvement-Can patients BLOOM with the use of next generation EGFR TKIs? Lung Cancer. 2017;108:29-37.

51. Hsu F, De Caluwe A, Anderson D, Nichol A, Toriumi T, Ho C. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2016;96:101-7.

52. Dai H, Chen Y, Elmquist WF. Distribution of the novel antifolate pemetrexed to the brain. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2005;315(1):222-9.

53. Li L, Agarwal S, Elmquist WF. Brain efflux index to investigate the influence of active efflux on brain distribution of pemetrexed and methotrexate. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 2013;41(3):659-67.

54. Sørensen JB. Pharmacokinetic evaluation of pemetrexed. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2011;7(7):919-28.

55. Agarwal S, Sane R, Gallardo JL, Ohlfest JR, Elmquist WF. Distribution of gefitinib to the brain is limited by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated active efflux. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2010;334(1):147-55.

56. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2016;22(20):5130-40.

57. de Vries NA, Buckle T, Zhao J, Beijnen JH, Schellens JH, van Tellingen O. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP. Investigational new drugs. 2012;30(2):443-9.

58. European Medicines Agency (EMA). Giotrif: EPAR - Product Information. EMEA/H/C/002280 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf.

59. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2018;19(1):139-48.

60. Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. The Lancet Respiratory medicine. 2018;6(11):863-73.

61. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(34):4007-14.

62. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer discovery. 2014;4(9):1046-61.

63. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Mai 2021]. 2021.

64. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2020.

65. Vishwanathan K VA, Varnas K, Jucaite A, Cselenyi Z, Johnstrom P, et al. Abstract CT013: Osimertinib displays high brain exposure in healthy subjects with intact blood-brain barrier: a microdose positron emission tomography (PET) study with 11C-labelled osimertinib. AACR Annual Meeting 2018. 2018.

66. Yosaatmadja Y, Silva S, Dickson JM, Patterson AV, Smaill JB, Flanagan JU, et al. Binding mode of the breakthrough inhibitor AZD9291 to epidermal growth factor receptor revealed. Journal of Structural Biology. 2015;192(3):539-44.

67. Zhai X, Ward RA, Doig P, Argyrou A. Insight into the Therapeutic Selectivity of the Irreversible EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib through Enzyme Kinetic Studies. Biochemistry. 2020;59(14):1428-41.

68. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.

69. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.

70. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Osimertinib. 2021.

71. AstraZeneca GmbH. Non-Interventional Study (NIS) Report. REASON: An NIS Registry for the Epidemiological and Scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer). 2013.

72. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S, Eckert R, Volckmar AL, Stenzinger A, et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. Oncotarget. 2017;8(44):77897-914.

73. 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. British journal of cancer. 2013;109(7):1821-8.

74. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2008 - 2019. 2020.

75. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2019: 2020 2020 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html;jsessionid=72385093B83CDDE23C9038CEFB407728.live731.

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 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-8 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arznei-mittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[a]**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib Monotherapie				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung				
Beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	Nicht bezifferbar.		

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)**
Teilpopulation 2– ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie				
Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	**für die Kombination mit Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel bzw. Pemetrexed**		
		In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1
		für die Kombination mit Vinorelbin		
		In Zyklen, 1x pro 28-Tage-Zyklus	13,0 Zyklen	1
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1
Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***				
Docetaxel (docetaxel axios)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1
Gemcitabin (Gemcitabin Accord)		In Zyklen, 2x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1
Pemetrexed (ALIMTA®)		In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1
Vinorelbin (vinorelbin axios)		**für die Kombination mit Cisplatin**		
		In Zyklen, 4x pro 28-Tage-Zyklus	13,0 Zyklen	4
		für die Kombination mit Carboplatin		
		In Zyklen, 2x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2

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)
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. a: Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-8), DGHO-Leitlinie 2019 (9).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA zur Bestimmung der zVT eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien durchgeführt und die Stellungnahmen wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) herangezogen (10).

Der G-BA stellt fest, dass in den Leitlinien als Komponenten für die adjuvante Chemotherapie der frühen Stadien die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed empfohlen werden. Diese sind jedoch in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien (10).

Eine platinhaltige Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin; Carboplatin nur bei Cisplatin-ungeeigneten Patientinnen und Patienten) wird im Rahmen einer klinischen Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet, auch im Stadium IB, vom G-BA als akzeptabler Komparator angesehen. Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie „eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes" als zweckmäßige Vergleichstherapie (entspricht Teilpopulation 2). Aus der Evidenz leitet sich ab, dass primär Cisplatin eingesetzt werden soll und Carboplatin nur Patientinnen und Patienten vorbehalten bleiben soll, die für Cisplatin nicht geeignet sind. Hinsichtlich des Kombinationspartners liegt die meiste Evidenz für Vinorelbin vor, aber auch Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed werden gleichrangig empfohlen (10).

Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC gibt es nach einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie oder für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, keine Zulassungen oder Empfehlungen für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Daher hat der G-BA *beobachtendes Abwarten* als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt (entspricht Teilpopulation 1) (10).

Zu bewertendes Arzneimittel

Osimertinib

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation von TAGRISSO® entnommen (5). Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich. Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.

Gemäß Fachinformation kann die adjuvante Behandlung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren wurde nicht untersucht. Daher wird von 365 Behandlungstagen pro Jahr ausgegangen.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung

Beobachtendes Abwarten

Für die zVT *beobachtendes Abwarten* können keine Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer gemacht werden. Die Kosten sind daher nicht bezifferbar.

Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie

***Cisplatin oder Carboplatin** in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum*

Cisplatin

Gemäß Fachinformation ist die Cisplatin-Dosis im Rahmen einer Kombinationschemotherapie zu reduzieren. Die übliche Dosis beträgt 20 mg/m² Körperoberfläche (KOF) oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen (2). Damit ergeben sich 13,0 bis 17,4 Zyklen pro Jahr. Die erforderliche Dosisanpassung von Cisplatin wurde der Fachinformation der jeweiligen Kombinationspartner entnommen. Davon abweichend wurde für die Kombination mit Vinorelbin die DGHO-Leitlinie herangezogen, die für die adjuvante Chemotherapie eine einmalige Gabe von 80-100 mg/m^2 Cisplatin alle 4 Wochen empfiehlt (9).

Carboplatin

Gemäß Fachinformation sollte Carboplatin ausschließlich intravenös verabreicht werden als Einzeldosis in Form einer Kurzzeitinfusion (15 bis 60 Minuten). Zur optimalen Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen myelosuppressiven Wirkstoffen ist eine Dosisanpassung entsprechend dem verwendeten Regime und Behandlungsschema erforderlich (8).

Da für Carboplatin in der adjuvanten Behandlung des NSCLC keine Zulassung besteht, wird auf Angaben aus vorherigen Verfahren zum fortgeschrittenen NSCLC zurückgegriffen. Hier werden für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie bis 500 mg/m² (bzw. Area Under the Curve (AUC) 6.0) als Dosierung angegeben (11-13). Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt (11, 13). Somit ergeben sich 17,4 Zyklen pro Jahr.

Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***

Docetaxel

Bei einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Docetaxel werden beide Wirkstoffe einmal alle drei Wochen verabreicht. Gemäß Fachinformation werden bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom 75 mg/m^2 Docetaxel, gefolgt von 75 mg/m^2 Cisplatin über 30-60 Minuten, empfohlen. Die Fachinformation enthält keine Angaben zur Dauer der Behandlung (3). Es wird daher von 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr ausgegangen.

Bei Patientinnen und Patienten, die zunächst 75 mg/m^2 Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhalten und deren niedrigste Thrombozytenzahl im vorherigen Behandlungszyklus bei <25.000 Zellen/mm^3 lag, bei Patientinnen und Patienten, die an einer febrilen Neutropenie leiden, sowie bei Patientinnen und Patienten mit ernsten, nicht hämatologischen Toxizitätserscheinungen sollte die Docetaxel-Dosis in den nachfolgenden Zyklen auf 65 mg/m^2 verringert werden (3).

Für die Kombination mit Carboplatin verweist die FI von Docetaxel axios auf Daten einer Phase-III-Studie, in der Docetaxel alle 3 Wochen als 75 mg/m^2-Dosis in Form einer einstündigen Infusion in Kombination mit Carboplatin (AUC 6.0 mg/ml x min) über 30-60 Minuten verabreicht wurde (3). Diese Dosierung wurde auch in vorangegangen Nutzenbewertungen herangezogen (11, 13). Für die Kombination aus Docetaxel und Carboplatin ergeben sich somit 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr.

Gemcitabin

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1250 mg/m^2 KOF an den Tagen 1 und 8 des Behandlungszyklus (21 Tage) als 30-minütige intravenöse Infusion. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der aufgetretenen Toxizität, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen. Die Fachinformation enthält keine Angaben zur Dauer der Behandlung. Es wird daher von 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr mit 2 Behandlungstagen pro Zyklus ausgegangen. Cisplatin wurde in Dosierungen von 75-100 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen eingesetzt (4).

Bei allen Indikationen muss vor jeder Dosis die Thrombozyten- und Granulozytenzahl überwacht werden. Die Patientinnen und Patienten müssen mindestens absolute Granulozytenzahlen von 1.500 ($\times 10^6$/L) und Thrombozytenzahlen von 100.000 ($\times 10^6$/L) vor dem Beginn eines Zyklus haben. Angaben zu Dosisanpassungen von Gemcitabin innerhalb eines Zyklus sind in der Fachinformation nachzulesen (4).

Da für die Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin im NSCLC keine Angaben in den Fachinformationen gemacht werden, wird auf die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verwiesen, in der Carboplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie in einer Dosierung von bis zu 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 einmal alle 3 Wochen verabreicht wird (11-13).

Paclitaxel

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m^2, angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m^2, mit drei Wochen Pause zwischen den Therapiekursen. Die Fachinformation enthält keine Angaben zur Dauer der Behandlung (7). Es wird daher von 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr ausgegangen.

Die Folgedosierung von Paclitaxel sollte auf die individuelle Verträglichkeit abgestimmt werden. Bei Abweichungen der Blutbildwerte darf Paclitaxel erst wieder verabreicht werden, wenn die Neutrophilenzahl ≥1.500/mm^3 und die Thrombozytenzahl ≥100.000/mm^3 beträgt. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie (Zahl der Neutrophilen <500/mm^3 für eine Woche oder länger) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, muss bei nachfolgenden Behandlungskursen eine Dosisreduktion um 20% erfolgen (7).

Da für die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel im NSCLC keine Angaben in den Fachinformationen gemacht werden, wird auf die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verwiesen, in der Carboplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie in einer Dosierung von bis zu 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 einmal alle drei Wochen verabreicht wird (11-13).

Pemetrexed

Die empfohlene Dosis von Pemetrexed beträgt 500 mg/m^2 (KOF) verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Dosis von Cisplatin beträgt 75 mg/m^2 KOF als Infusion über einen Zeitraum von zwei Stunden etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus. Die Patientinnen und Patienten müssen vor und/oder nach der Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung sowie ausreichend Flüssigkeit erhalten. Die Fachinformation enthält keine Angaben zur Dauer der Behandlung (1). Es wird daher von 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr ausgegangen.

Zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus muss unter Berücksichtigung des Nadirs des Blutbildes oder der maximalen nicht-hämatologischen Toxizität der vorhergehenden Therapiezyklen eine Dosisüberprüfung stattfinden. Möglicherweise muss die Behandlung verschoben werden, um genügend Zeit zur Erholung zu gestatten. Nach der Erholung müssen die Patientinnen und Patienten mit reduzierter Pemetrexed-Dosis und ggf. reduzierter Cisplatin-Dosis weiterbehandelt werden, die für Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin anzuwenden sind (1).

Da für die Kombination aus Carboplatin und Pemetrexed im NSCLC keine Angaben in den Fachinformationen gemacht werden, wird auf die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verwiesen, in der Carboplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie in einer Dosierung von bis zu 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 einmal alle 3 Wochen verabreicht wird (11-13).

Vinorelbin

Laut Fachinformation kann bei Kombinationen mit anderen Zytostatika die übliche Dosis von Vinoreblin (25-30 mg/m^2 KOF) normalerweise beibehalten werden, während die Häufigkeit der Behandlung hingegen reduziert wird, z.B. Tag 1 und 5 jede 3. Woche oder Tag 1 und 8 jede 3. Woche entsprechend den Behandlungsprotokollen, die sich in der Therapie der Erkrankung als wirksam erwiesen haben (6). Die Behandlung mit Vinorelbin ist unter engmaschiger hämatologischer Kontrolle durchzuführen. Gegebenenfalls kann eine toxizitätsbedingte Modifizierung der Dosis notwendig sein (6).

In den Therapieprotokollen der DGHO-Leitlinie wird für Vinorelbin eine intravenöse Verabreichung von 25-30 mg/m^2 KOF über 30 Minuten an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen empfohlen. Cisplatin wird an Tag 1 des 28-Tage-Zyklus über 60 Minuten zu 80-100 mg/m^2 infundiert (9). Gemäß Fachinformation richtet sich die festgelegte Behandlungsdauer von Vinorelbin nach dem Zustand der Patientin oder des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema. Daher wird von 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr ausgegangen.

Für die Kombination mit Carboplatin werden die Dosierung (25-30 mg/m^2 KOF) und der Behandlungszyklus (Tag 1 und 5 oder Tag 1 und 8 jede 3. Woche) von Vinorelbin aus der Fachinformation verwendet (6). Für Carboplatin wird auf die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie verwiesen, in der Carboplatin im Rahmen einer Kombinationstherapie in einer Dosierung von bis zu 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 einmal alle 3 Wochen verabreicht wird (11-13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arznei-mittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Osimertinib Monotherapie			
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	Kontinuierlich, 1x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung			
Beobachtendes Abwarten			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	Nicht bezifferbar.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie			
Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*			
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	**für die Kombination mit Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel bzw. Pemetrexed**	
		In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		für die Kombination mit Vinorelbin	
		In Zyklen, 1x pro 28-Tage-Zyklus	13,0
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***			
Docetaxel (docetaxel axios)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Gemcitabin (Gemcitabin Accord)		In Zyklen, 2x pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pemetrexed (ALIMTA®)		In Zyklen, 1x pro 21-Tage-Zyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Vinorelbin (vinorelbin axios)		**für die Kombination mit Cisplatin**	
		In Zyklen, 4x pro 28-Tage-Zyklus	52,0
		für die Kombination mit Carboplatin	
		In Zyklen, 2x pro 21-Tage-Zyklus	34,8
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-8), DGHO-Leitlinie 2019 (9).			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z.B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)[a, b]**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[b]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib Monotherapie				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	365	80,00 mg	80,00 mg*365 = 29.200,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)[a, b]**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[b]**
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung				
Beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	Nicht bezifferbar.		
Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie				
Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte	17,4	**für die Kombination mit Docetaxel bzw. Pemetrexed**	
			142,50 mg	142,5 mg*17,4 = 2.479,50 mg
			für die Kombination mit Gemcitabin	
			142,50 mg – 190,00 mg	142,50 mg*17,4 = 2.479,50 mg 190,00 mg*17,4 = 306 mg
			für die Kombination mit Paclitaxel	
			152,00 mg	152 mg * 17,4 = 2.644,80 mg
		13,0	**für die Kombination mit Vinorelbin**	
			152,00 mg – 190,00 mg	152,00 mg * 13,0 = 1.976,00 mg 190,00 mg * 13,0 = 2.470,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)[a, b]**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[b]**
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)	adjuvante platinbasierter Chemotherapie.	17,4	950,00 mg	950 mg*17,4 = 16.530,00 mg
Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***				
Docetaxel (docetaxel axios)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierter Chemotherapie.	17,4	142,50 mg	142,50 mg*17,4 = 2.479,50 mg
Gemcitabin (Gemcitabin Accord)		34,8	2.375,00 mg	2.375,00 mg*34,8 = 82.650,00 mg
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		17,4	332,50 mg	332,50 mg * 17,4 = 5.785,50 mg
Pemetrexed (ALIMTA®)		17,4	950,00 mg	950,00 mg*17,4 = 16.530,00 mg
Vinorelbin (vinorelbin axios)		52,0	**für die Kombination mit Cisplatin**	
			47,50 mg – 57,00 mg	47,50 mg*52,0 = 2.470,00 mg 57,00 mg*52,0 = 2.964,00 mg
		34,8	**für die Kombination mit Carboplatin**	
			47,50 mg – 57,00 mg	47,50 mg*34,8 = 1653,00 mg 57,00 mg*34,8 = 1983,60 mg

a: Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Köpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² (Rechnen mit zwei Nachkommastellen) errechnet.

b: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-8), DGHO-Leitlinie 2019 (9), Kostenberechnung (14).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Informationen zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen wurden, entstammen den entsprechenden Fachinformationen der in Tabelle 3-13 genannten Arzneimittel (1-8). Im Falle der Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin wurden die Angaben der DGHO-Leitlinie 2019 entnommen (9).

Für den Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patientin oder Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm multipliziert.

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (14).

Für die zVT *beobachtendes Abwarten* können keine Angaben zum Jahresdurchschnitts-verbrauch gemacht werden. Damit sind die Kosten nicht bezifferbar.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[a]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Osimertinib Monotherapie		
Osimertinib (TAGRISSO®)	**6.155,92** €	5.805,86 € (348,29 €; 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[a]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[a]**
Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie		
Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*		
für die Kombination mit Docetaxel, Gemcitabin bzw. Pemetrexed		
Cisplatin (Cisplatin Accord) 50 mg/50 ml	**47,43 €**	43,93 € (1,73 €[b]; 1,77 €[c])
Cisplatin (Cisplatin Accord) 100 mg/100 ml	**76,31 €**	71,44 € (3,10 €[b]; 1,77 €[c])
Carboplatin (Carboplatin Bendalis) 10 mg/ml 450 mg	**227,91 €**	215,91 € (10,29€[b]; 1,77 €[c])
Carboplatin (Carboplatin Bendalis) 10 mg/ml 600 mg	**300,57 €**	285,06 € (13,74 €[b]; 1,77 €[c])
für die Kombination mit Paclitaxel bzw. Vinorelbin		
Cisplatin (Cisplatin Accord) 10 mg/10 ml	**17,26 €**	15,19 € (0,30 €[b]; 1,77 €[c])
Cisplatin (Cisplatin Accord) 50 mg/50 ml	**47,43 €**	43,93 € (1,73 €[b]; 1,77 €[c])
Cisplatin (Cisplatin Accord) 100 mg/100 ml	**76,31 €**	71,44 € (3,10 €[b]; 1,77 €[c])
Carboplatin (Carboplatin Bendalis) 10 mg/ml 450 mg	**227,97 €**	215,91 € (10,29 €[b]; 1,77 €[c])
Carboplatin (Carboplatin Bendalis) 10 mg/ml 600 mg	**300,57 €**	285,06 € (13,74 €[b]; 1,77 €[c])

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[a]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[a]**
Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***		
Docetaxel (docetaxel axios) 20 mg/ml 160 mg	**1.397,36 €**	1.220,15 € (175,44 €[b]; 1,77 €[c])
Gemcitabin (Gemcitabin Accord) 200 mg/2 ml	**28,57 €**	25,97 € (0,83 €[b]; 1,77 €[c])
Gemcitabin (Gemcitabin Accord) 2.000 mg/20 ml	**193,96 €**	183,51 € (8,68 €[b]; 1,77 €[c])
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) 100 mg	**303,80 €**	288,14 € (13,89 €[b]; 1,77 €[c])
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) 6 mg/ml 150 mg	**450,59 €**	427,96 € (20,86 €[b]; 1,77 €[c])
Pemetrexed (ALIMTA®) 500 mg	**2.533,30 €**	2.152,12 € (379,41 €[b]; 1,77 €[c])
Vinorelbin (vinorelbin axios) 10 mg/ml 10x1ml	**293,74 €**	278,55 € (13,42 €[b]; 1,77 €[c])
Vinorelbin (vinorelbin axios) 10 mg/ml 10x5ml	**1424,29 €**	1.355,45 € (67,07 €[b]; 1,77 €[c])

a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet.
b: Herstellerrabatt gemäß § 130a.
c: Apothekenrabatt gemäß § 130

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-8), Kostenberechnung (14).

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

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 05.05.2021 (Datenstand 01.05.2021) (15).

Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz (Abs.) 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht (16, 17).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 Fachinformation 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib Monotherapie				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung				
Beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	-	-	-

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**
Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie				
Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*				
		für die Kombination mit Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel bzw. Pemetrexed		
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	Hydrierung vor und nach der Behandlung	1	17,4
		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	1	17,4
		für die Kombination mit Vinorelbin		
		Hydrierung vor und nach der Behandlung	1	13,0
		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	1	13,0
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***				
Docetaxel (docetaxel axios)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	Infusionstherapie	1	17,4
Gemcitabin (Gemcitabin Accord)		Infusionstherapie	1	17,4
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		Prämedikation mit Dexamethason	1	17,4
		Prämedikation mit Diphenhydramin	1	17,4
		Prämedikation mit Cimetidin	1	17,4
		Infusionstherapie	1	17,4
Pemetrexed (ALIMTA®)		Prämedikation mit Dexamethason	3	52,2
		Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	kontinuierlich	365
		Prämedikation Vitamin B_{12}	Vor dem ersten Zyklus und nach jedem 3. Zyklus	6
		Infusionstherapie	1	17,4
Vinorelbin (vinorelbin axios)		**für die Kombination mit Cisplatin**		
		Infusionstherapie	1	52,0
		für die Kombination mit Carboplatin		
		Infusionstherapie	1	34,8
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-8).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen in Tabelle 3-15 genannten Arzneimittel entnommen (1-8).

Zu bewertendes Arzneimittel

Osimertinib

Bei der Behandlung mit Osimertinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung

Beobachtendes Abwarten

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie

Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*

Cisplatin

Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydrierung zu sorgen. Eine Hydrierung ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten.

Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9%; Mischung von Natriumchloridlösung 0,9% und Glucoselösung 5% (1:1)

Hydrierung vor der Behandlung mit Cisplatin:

- Intravenöse Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist.

Hydrierung nach Ende der Behandlung mit Cisplatin:

- Intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden.

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%-Lösung (375 ml Mannitollösung 10%) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden. Die Anwendung von Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatin-Dosis bei über 60 mg/m^2 Körperoberfläche liegt.

Carboplatin

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***

Bei Infusion mit Zytostatika werden im Versorgungsalltag regelhaft Kosten für eine intravasale Infusionstherapie abgerechnet, welche die Dauer der Behandlung berücksichtigen. Für jedes Drittgenerationszytostatikum wurde daher eine Infusionstherapie von mindestens 60 Minuten. veranschlagt (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 02101) (14). Weitere zusätzliche GKV-Kosten, die spezifisch für die im Dossier verwendeten Drittgenerationszytostatika sind, werden nachfolgend erläutert.

Paclitaxel

Bei allen Patientinnen und Patienten hat vor Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten zu erfolgen (Tabelle 3-16), z.B.:

Tabelle 3-16: Prämedikation vor der Behandlung mit Paclitaxel

Wirkstoff	**Dosis**	**Anwendung vor Paclitaxel**
Dexamethason	20 mg oral[a] oder i.v.	Bei oraler Anwendung: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i.v.-Anwendung: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin[b]	50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
Cimetidin oder Ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
a: 8-20 mg bei Kaposi-Sarkom-Patientinnen und Patienten b: oder ein vergleichbares Antihistamin, z.B. Chlorphenamin Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Fachinformation Paclitaxel (7).		

Pemetrexed

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen.

Patientinnen und Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, müssen zur Reduktion der Toxizität zusätzlich Vitamine erhalten. Patientinnen und Patienten müssen täglich orale Gaben von Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 bis 1000 µg) erhalten. Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden. Patientinnen und Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B_{12} (1000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin-B_{12}-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden.

Vor Beginn einer Therapie mit Osimertinib muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumor- oder Plasmaproben mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (5). Die Ermittlung des EGFR-Status ist jedoch einer der vielen Schritte, um die grundsätzliche Therapielinie für die Patientin oder den Patienten festzulegen, und somit Bestandteil der Routinediagnostik. Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des EGFR-positiven Tumorstatus nicht den Kosten einer Osimertinib-Therapie hinzuzurechnen. Folglich werden sie im Dossier nicht als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro[a]**
Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	9,11 €
Hydrierung vor und nach der Behandlung	9,77 € – 15,12 €
Prämedikation mit Dexamethason[b]	1,44 € – 4,67 €
Prämedikation mit Diphenhydramin	5,97 €
Prämedikation mit Cimetidin	3,59 €
Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	0,13 € – 0,26 €
Prämedikation Vitamin B_{12}	0,67 €
Infusionstherapie (02101)	18,36 €
a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. b: In Abhängigkeit von der Medikation: Paclitaxel 20 mg oral je Zyklus (4,67 €); Pemetrexed 2x4 mg am Tag vor und nach der Behandlung (1,44 €) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Kostenberechnung (14).	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der jeweiligen Fachinformation der in Tabelle 3-15 genannten Arzneimittel entnommen (1-8).

Die Kosten der einzelnen GKV-Leistungen beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie auf den Angaben der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.05.2021) (15, 18).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Osimertinib Monotherapie			
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung			
Beobachtendes Abwarten			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind	-	-

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[a]**
Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie			
Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*			
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	**für die Kombination mit Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel bzw. Pemetrexed**	
		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	158,51 €
		Hydrierung vor/nach der Behandlung	170,07 € – 263,11 €
		Summe	**328,58 € – 421,62 €**
		für die Kombination mit Vinorelbin	
		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	118,43 €
		Hydrierung vor/nach der Behandlung	127,06 € – 196,57 €
		Summe	**245,49 € – 315,00 €**
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		-	-
Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***			
Docetaxel (docetaxel axios)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte	Infusionstherapie	**319,46 €**
Gemcitabin (Gemcitabin Accord)		Infusionstherapie	**319,46 €**
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		Prämedikation mit Dexamethason	81,32 €
		Prämedikation mit Diphenhydramin	103,91 €
		Prämedikation mit Cimetidin	62,47 €
		Infusionstherapie	319,46 €
		Summe	**567,16 €**

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[a]**
Pemetrexed (ALIMTA®)	adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	Prämedikation mit Dexamethason	75,27 €
		Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	47,52 € – 95,05 €
		Prämedikation Vitamin B12	4,02 €
		Infusionstherapie	319,46 €
		Summe	**446,28 € – 493,80 €**
Vinorelbin (vinorelbin axios)		**für die Kombination mit Cisplatin**	
		Infusionstherapie	**954,72 €**
		für die Kombination mit Carboplatin	
		Infusionstherapie	**638,93 €**
a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen (1-8), Kostenberechnung (14).			

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Gemäß Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Stand: 15.02.2021) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Einheit an (19).

In Tabelle 3-19 sind die Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Jahr, die sich aus der Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Jahr multipliziert mit den Kosten pro Einheit ergeben, je Arzneimittel angegeben.

Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung (gemäß Hilfstaxe)**	**Kosten pro Einheit**	**Anzahl pro Zyklus / Anzahl pro Jahr**	**Kosten pro Jahr[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib Monotherapie				
Osimertinib (TAGRISSO®)	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung				
Beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	-	-	-	-
Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie				
Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	**Für die Kombination mit Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel bzw. Pemetrexed**		
		81,00 €	1 / 17,4	1.409,40 €
		Für die Kombination mit Vinorelbin		
		81,00 €	1 / 13,0	1.053,00 €
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1 / 17,4	1.409,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung (gemäß Hilfstaxe)**	**Kosten pro Einheit**	**Anzahl pro Zyklus / Anzahl pro Jahr**	**Kosten pro Jahr[a]**
Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***				
Docetaxel (docetaxel axios)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1 / 17,4	1.409,40 €
Gemcitabin (Gemcitabin Accord)		81,00 €	1 / 34,8	2.818,80 €
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		81,00 €	1 / 17,4	1.409,40 €
Pemetrexed (ALIMTA®)		81,00 €	1 / 17,4	1.409,40 €
Vinorelbin (Vinorelbin axios)		**für die Kombination mit Cisplatin**		
		81,00 €	1 / 52,0	4.212,00 €
		für die Kombination mit Carboplatin		
		81,00 €	1 / 34,8	2.818,80 €

a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-8), GKV-SV-Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (19), Kostenberechnung (14).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen[a] (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro[b, c]**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Osimertinib Monotherapie					
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	70.637,96 €	-	-	70.637,96 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen[a] (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro[b, c]**
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Teilpopulation 1 – nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder bei Nichteignung					
Beobachtendes Abwarten					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	Nicht bezifferbar.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen[a] (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro[b, c]**
Teilpopulation 2 – ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie					
Cisplatin oder Carboplatin *in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)*					
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	**für die Kombination mit Docetaxel bzw. Pemetrexed**			
		2.007,44 €	328,58 € – 421,62 €	1.409,40 €	2.336,02 € – 2.429,06 €
		für die Kombination mit Gemcitabin			
		2.007,44 € – 2.486,11 €	328,58 € – 421,62 €	1.409,40 €	2.336,02 € – 2.907,73 €
		für die Kombination mit Paclitaxel			
		2.271,74 €	328,58 € – 421,62 €	1.409,40 €	2.600,33 € – 2.693,36 €
		für die Kombination mit Vinorelbin			
		1.697,28 € – 1.857,44 €	245,49 € – 315,00 €	1.053,00 €	1.942,77 € – 2.172,44 €
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		8.716,88 €	-	-	8.716,88 €
Cisplatin oder Carboplatin ***in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)***					
Docetaxel (docetaxel axios)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	21.230,61€	319,46 €	1.409,40 €	21.550,07 €
Gemcitabin (Gemcitabin Accord)		8.193,66 €	319,46 €	2.818,80 €	8.513,12 €
Paclitaxel (Paclitaxel Kabi)		17.473,78 €	567,16 €	1.409,40 €	18.040,94 €
Pemetrexed (ALIMTA®)		74.893,78 €	446,28 € – 493,80 €	1.409,40 €	75.340,06 € – 75.387,58 €
Vinorelbin (vinorelbin axios)		**für die Kombination mit Cisplatin**			
		7.048,34 € – 8.496,80 €	954,72 €	4.212,00 €	8.003,06 € – 9.451,52 €
		für die Kombination mit Carboplatin			
		4.716,97 € – 5.686,32 €	638,93 €	2.818,80 €	5.355,89 € – 6.325,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen[a] (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro[b, c]**
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)					
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	**in Kombination mit Gemcitabin**			
		10.201,10 € – 10.679,77 €	648,05 € – 741,08 €	2.818,80 €	10.849,14 € – 11.420,86 €
		in Kombination mit Docetaxel			
		23.238,05 €	648,05 € – 741,08 €	1.409,40 €	23.886,09 € – 23.979,13 €
		in Kombination mit Pemetrexed			
		76.901,21 €	774,86 € – 915,42 €	1.409,40 €	77.676,08 € – 77.816,64 €
		in Kombination mit Paclitaxel			
		19.745,52 €	895,74 € – 988,78 €	1.409,40 €	20.641,26 € – 20.734,30 €
		in Kombination mit Vinorelbin			
		8.745,62 € – 10.354,24 €	1.200,21 € – 1.269,72 €	4.212,00 €	9.945,83 € – 11.623,96 €
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutions-mutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	**in Kombination mit Gemcitabin**			
		16.910,54 €	319,46 €	2.818,80 €	17.230,00 €
		in Kombination mit Docetaxel			
		29.947,49 €	319,46 €	1.409,40 €	30.266,95 €
		in Kombination mit Pemetrexed			
		83.610,65 €	446,28 € – 493,80 €	1.409,40 €	84.056,93 € – 84.104,46 €
		in Kombination mit Paclitaxel			
		26.190,65 €	567,16 €	1.409,40 €	26.757,82 €
		in Kombination mit Vinorelbin			
		13.433,84 € – 14.403,20 €	638,93 €	2.818,80 €	14.072,77 € – 15.042,13 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen[a] (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro[b, c]
a: Für die Berechnung der Kosten für sonstige GKV-Leistungen wurde die Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen herangezogen. b: Bei den Jahrestherapiekosten bleiben die Kosten für sonstige GKV-Leistungen unberücksichtigt. c: Die Kosten wurden für die Darstellung im Dossier auf zwei Nachkommastellen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-8), GKV-SV Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (19), Kostenberechnung (14).					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation in Deutschland

Zielgerichtete EGFR-TKI waren für die adjuvante Behandlung der frühen NSCLC-Stadien IB-IIIA bisher nicht zugelassen. Mit Osimertinib steht erstmals eine zielgerichtete Therapiemöglichkeit zur Verfügung, die entscheidend zur Vermeidung des Auftretens von Rezidiven und zur Erhöhung der Chance auf Kuration beitragen kann und die zudem oral verabreicht wird (20). Nachfolgend werden einige Aspekte mit möglichem Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von TAGRISSO® ist Osimertinib bei Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Darüber hinaus darf Osimertinib nicht zusammen mit Johanniskraut angewendet werden (5).

Therapieabbrüche

Bislang liegen aus dem Versorgungsalltag keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion vor. Im Rahmen der ADAURA-Studie zeigte sich, dass nach einer medianen Behandlungsdauer von 22,5 Monaten lediglich 11,0% der Patientinnen und Patienten unter Osimertinib im Vergleich zu 2,9% der Patientinnen und Patienten unter Placebo (mediane Behandlungsdauer 18,7 Monate) die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.7.6). Dies unterstreicht die gute Therapieadhärenz unter Osimertinib im ambulanten Versorgungsbereich.

Patientenpräferenzen

Aufgrund der erheblichen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bzw. der deutlich niedrigeren Rezidivrate bei gleichzeitig guter Verträglichkeit wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Osimertinib beginnen, sofern dazu eine Indikation besteht.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, die Osimertinib als adjuvante Behandlung erhalten, gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) vorbehandelt wurden, d.h. vorher bereits alle indizierten adjuvanten Behandlungsoptionen erhalten haben oder für diese nicht geeignet waren. Letzteres trifft zu, wenn aufgrund des Krankheitsstadiums die adjuvante Therapie nicht indiziert ist oder aufgrund von patientenspezifischen Faktoren keine Eignung für eine adjuvante Chemotherapie vorliegt. Diese Patientinnen und Patienten befinden sich in Teilpopulation 1.

Patientinnen und Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, sollen nicht direkt nach vollständiger Tumorresektion mit Osimertinib behandelt werden, da dies in den Leitlinien und in der Fachinformation (Abschnitt 5.1) nicht vorgesehen ist. Entsprechend wird in der Versorgungsrealität eine Behandlung mit Osimertinib auch nur in seltenen Fällen bzw. gar nicht erwartet. Diese Patientinnen und Patienten entsprechen Teilpopulation 2.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Die Therapie mit Osimertinib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der Indikation sowie der oralen Darreichungsform ein Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

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

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnittes ergeben sich keine wesentlichen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Stand 05.05.2021). Für spezifische Angaben zu Therapieprotokollen in der adjuvanten Behandlungssituation wurde auf die DGHO-Leitlinie 2019 zurückgegriffen (9). Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.05.2021) (15), der Arzneimittelpreisverordnung (16) sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (16, 17). Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog entnommen (18). Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung und der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern stammen aus Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (19).

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 ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: April 2020]. 2020.

2. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2020]. 2020.

3. AxioNovo GmbH. Fachinformation docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: September 2020]. 2020.

4. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2020]. 2020.

5. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Mai 2021]. 2021.

6. AxioNovo GmbH. Fachinformation vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2019]. 2019.

7. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: September 2020]. 2020.

8. Bendalis GmbH. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: September 2012]. 2012.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.“ DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. 2019.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-218: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2020.

11. 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 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der ArzneimittelRichtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2021.

13. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.

14. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel Osimertinib sowie der zVT. 2021.

15. CGM LAUER. Lauer-Taxe Online 4.0 2021 [Available from: https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx.

16. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 11 G v. 28.3.2021 I 591). § 130 SGB V Rabatt 2021 [Available from: https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html.

17. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 11 G v. 28.3.2021 I 591). § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer 2021 [Available from: https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html.

18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1 Quartal 2021 2021.

19. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand 15 Februar 2021) 2021.

20. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation wurden der EPAR-Produktinformation zu TAGRISSO® entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Eine Behandlung mit TAGRISSO sollte durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt initiiert werden.

Wird die Anwendung von TAGRISSO in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus (in Tumorproben für die adjuvante Therapie und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich.

Patienten, die adjuvant behandelt werden, sollten die Therapie bis zum Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität erhalten. Eine Behandlungsdauer von mehr als 3 Jahren wurde nicht untersucht.

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sollten die Therapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erhalten.

Falls eine TAGRISSO-Dosis ausgelassen wird, sollte die Einnahme nachgeholt werden, es sei denn, bis zur nächsten Dosis bleiben weniger als 12 Stunden.

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

Dosisanpassungen

Eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion kann aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, sollte die Dosis auf 40 mg einmal täglich reduziert werden.

Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen und Toxizitäten, siehe Tabelle 3-21.

Tabelle 3-21: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO

Zielorgan	**Nebenwirkung[a]**	**Dosisanpassung**
Lunge	ILD/Pneumonitis	Absetzen von TAGRISSO (siehe Abschnitt 4.4)
Herz	QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den QTc-Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit verringerter Dosis (40 mg)
	Verlängerung des QTc-Intervalls mit Anzeichen/Symptomatik einer schwerwiegenden Arrhythmie	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO
Andere	Nebenwirkung Grad 3 oder höher	Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO für bis zu 3 Wochen
	Falls eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher sich auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde	Behandlung mit TAGRISSO kann mit derselben Dosis (80 mg) oder einer niedrigeren Dosis (40 mg) wiederaufgenommen werden
	Eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher, die sich nicht auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde	Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO

a: Hinweis: Einstufung klinischer unerwünschter Ereignisse gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Besondere Patientengruppen

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf klinischen Studien sind bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A) oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) keine Dosisanpassungen erforderlich. Ebenso wird, basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse, bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin ≤ Obergrenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] >ULN oder Gesamt-Bilirubin > dem 1- bis 1,5-Fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) oder mittlerer Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin zwischen dem 1,5- und 3-Fachen des ULN und beliebiger AST-Wert) keine Dosisanpassung empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurden bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht. Bis zum Vorliegen zusätzlicher Daten wird die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Basierend auf klinischen Studien und einer populationsbezogenen PK-Analyse sind bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion keine Dosisanpassungen erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [Kreatinin-Clearance (CrCl) unter 15 ml/min, berechnet mittels der Cockcroft-Gault-Formel] oder bei Dialysepatienten wurden nicht untersucht. Die Behandlung von Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Wenn die Anwendung von TAGRISSO zur adjuvanten Therapie nach vollständiger Tumorresektion bei Patienten mit NSCLC in Erwägung gezogen wird, ist es wichtig, dass ein positiver EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletionen [Ex19del] oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R]) vorliegt, damit die Therapie infrage kommt. In einem klinischen Labor muss ein validierter Test unter Verwendung von Tumorgewebe-DNA aus einer Biopsie oder einer operativ gewonnenen Probe durchgeführt werden.

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

Die Feststellung eines positiven EGFR-Mutationsstatus (aktivierende EGFR-Mutationen für die Erstlinientherapie oder T790M-Mutationen nach Krankheitsprogression während oder nach einer EGFR-TKI-Therapie) mittels eines Gewebe-basierten oder Plasma-basierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasma-basierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dürfen verwendet werden.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei 3,7% der 1 479 Patienten, die TAGRISSO in den ADAURA-, FLAURA- und AURA-Studien erhielten, beobachtet. Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten *setting* wurden fünf Todesfälle berichtet. Im adjuvanten *setting* wurde kein Todesfall berichtet. Die ILD-Inzidenz betrug bei Japanern 10,9%, bei Asiaten 1,6% und bei Patienten nicht-asiatischer Herkunft 2,5% (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TAGRISSO sollte nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht gezogen werden.

Stevens-Johnson-Syndrom

Selten sind Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen oder abgesetzt werden.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei Patienten, die mit TAGRISSO behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Eine QTc-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko von ventrikulären Arrhythmien (z. B. Torsade de pointes) oder plötzlichem Tod führen. In den ADAURA-, FLAURA- oder AURA-Studien wurden keine Arrhythmien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z. B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus diesen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Osimertinib nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war. Anschließend kann die Behandlung mit TAGRISSO mit verringerter Dosis wieder aufgenommen werden, wie in Tabelle 3-21 beschrieben. Die Behandlung sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.

Veränderungen der Herzkontraktilität

In klinischen Studien traten Verringerungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von größer als oder gleich 10 Prozentpunkten auf, wobei ein Abfall auf weniger als 50% bei 3,2% (40/1 233) der mit TAGRISSO behandelten Patienten auftrat, bei denen eine Messung der LVEF bei Studienbeginn sowie mindestens eine Follow-up-Messung erfolgt waren. Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden. In einer adjuvanten Placebo-kontrollierten Studie (ADAURA) trat bei 1,6% (5/312) der mit TAGRISSO behandelten Patienten und bei 1,5% (5/331) der mit Placebo behandelten Patienten eine Verringerung der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und ein Rückgang auf weniger als 50% auf.

Keratitis

Bei 0,7% (n=10) der 1 479 in den ADAURA-, FLAURA- und AURA-Studien mit TAGRISSO behandelten Patienten wurde eine Keratitis gemeldet. Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-21).

Alter und Körpergewicht

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

Natrium

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Starke CYP3A4-Induktoren können die Osimertinib-Exposition reduzieren. Osimertinib kann die Exposition von Substraten des Brustkrebsresistenzproteins (*breast cancer resistant protein*, BCRP) und des P-glycoproteins (P-gp) erhöhen.

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma erhöhen können

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Phase-I-Metabolismus von Osimertinib vor allem über CYP3A4 und CYP3A5 erfolgt. Im Rahmen einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten hatte die Anwendung zusammen mit 200 mg Itraconazol zweimal täglich (einem starken CYP3A4-Inhibitor) keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Osimertinib-Exposition (Fläche unter der Kurve (AUC) erhöhte sich um 24% und die C_{max} ging um 20% zurück). Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass CYP3A4-Inhibitoren die Osimertinib-Exposition beeinflussen. Weitere katalysierende Enzyme wurden nicht identifiziert.

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma reduzieren können

In einer klinischen pharmakokinetischen Studie mit Patienten wurde die AUC von Osimertinib im *Steady state* um 78% reduziert, wenn es zusammen mit Rifampicin (600 mg täglich für 21 Tage) angewendet wurde. In ähnlicher Weise wurde die Exposition des Metaboliten AZ5104 um 82% (AUC) bzw. um 78% (C_{max}) reduziert. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) und TAGRISSO zu vermeiden. Mäßige CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil) können ebenfalls die Osimertinib-Exposition reduzieren und sollten mit Vorsicht angewendet oder nach Möglichkeit vermieden werden. Es sind keine klinischen Daten verfügbar, um eine Dosisanpassung von TAGRISSO zu empfehlen. Die Anwendung zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Auswirkungen von Wirkstoffen zur Magensäurehemmung auf Osimertinib

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

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO verändert werden können

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

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

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

In einer klinischen Pregnan-X-Rezeptor-(PXR)-Interaktionsstudie erhöhte die gleichzeitige Gabe von TAGRISSO und Fexofenadin (P-gp-Substrat) nach einer Einmalgabe die AUC und C_{max} von Fexofenadin um 56% (90%-KI 35; 79) bzw. 76% (90%-KI 49; 108) und im *Steady state* um 27% (90%-KI 11; 46) bzw. 25% (90%-KI 6; 48). Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von P-gp abhängig ist und die eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Digoxin, Dabigatran, Aliskiren), sollten engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit als Folge einer erhöhten Exposition des während der Behandlung mit TAGRISSO gleichzeitig angewendeten Arzneimittels überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Kontrazeption für Männer und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, eine Schwangerschaft während der Therapie mit TAGRISSO zu vermeiden. Patienten sollte geraten werden, nach Abschluss der Behandlung mit diesem Arzneimittel in der darauffolgenden Zeit für eine wirksame Kontrazeption zu sorgen: Frauen mindestens 2 Monate lang und Männer mindestens 4 Monate lang. Ein Risiko durch eine reduzierte Exposition hormonaler Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Osimertinib bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (Embryoletalität, vermindertes fetales Wachstum und Neugeborenensterblichkeit, siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf präklinischen Daten könnte Osimertinib den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. TAGRISSO sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Patientin erfordert die Behandlung mit Osimertinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Osimertinib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es liegen unzureichende Daten zum Übergang von Osimertinib oder seiner Metaboliten in die Muttermilch bei Tieren vor. Osimertinib und seine Metaboliten wurden jedoch in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen. Das Wachstum und Überleben der Nachkommen wurden beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit TAGRISSO unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von TAGRISSO auf die Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus Tierstudien haben Effekte von Osimertinib an männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen sowie eine mögliche Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

TAGRISSO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu TAGRISSO® führen aus (1).

„[…]

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

[…]“

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

Für Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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.

Der EPAR zu TAGRISSO® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden daher dem Anhang IID der EPAR-Produktinformation zu TAGRISSO® entnommen (1):

„[…]

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die 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).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	**Fällig am**
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder eine Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, weitergehend zu bewerten, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse der ADAURA-Studie vorzulegen.	Q2 2024

[…]“

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

Für Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	**Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Pharmakovigilanzaktivitäten**
Wichtige identifizierte Risiken		
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) • Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: • Gezielter follow-up Safety-Fragebogen
Wichtige potenzielle Risiken		
Herzinsuffizienz	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: • Gezielter follow-up Safety-Fragebogen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Finaler CHMP Assessment Report der ADAURA-Variation (2)		

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

Für Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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 ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitten 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Für Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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 zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR-Produktinformation und dem finalen CHMP Assessment Report der Type-II-Variation zur Indikationserweiterung von Osimertinib entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.

2. European Medicines Agency (EMA). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report TAGRISSO. International non-proprietary name: osimertinib. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0039/G. 2021.

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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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	Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus	„Wird die Anwendung von TAGRISSO in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus (in Tumorproben für die adjuvante Therapie und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).“ (Seite 1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	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)
		„Wenn die Anwendung von TAGRISSO zur adjuvanten Therapie nach vollständiger Tumorresektion bei Patienten mit NSCLC in Erwägung gezogen wird, ist es wichtig, dass ein positiver EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletionen [Ex19del] oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R]) vorliegt, damit die Therapie infrage kommt. In einem klinischen Labor muss ein validierter Test unter Verwendung von Tumorgewebe-DNA aus einer Biopsie oder einer operativ gewonnenen Probe durchgeführt werden. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dürfen verwendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
2	ILD-Prüfung	„Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TAGRISSO sollte nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht gezogen werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
3	Aufklärung über Stevens-Johnson-Symptom	„Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen oder abgesetzt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	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)
4	EKG- und Elektrolyt-Überwachung	„Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
5	Kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung	„Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
6	Überweisung an einen Augenarzt	„Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).“ (Seite 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
7	Überwachung auf unerwünschte Ereignisse von Grad 3	„Für ältere Patienten (>65 Jahre) oder für Patienten mit geringem Körpergewicht (<50 kg) ist das Risiko möglicherweise erhöht, ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder höher zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).“ (Seite 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	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)
8	Überwachung bei gleichzeitiger Gabe von Osimertinib und Arzneimitteln, deren Disposition von P-gp abhängig ist	„Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von P-gp abhängig ist und die eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Digoxin, Dabigatran, Aliskiren), sollten engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit als Folge einer erhöhten Exposition des während der Behandlung mit TAGRISSO gleichzeitig angewendeten Arzneimittels überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).“ (Seite 3, Abschnitt 4.5 der Fachinformation)	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Fachinformation von Osimertinib (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Mai 2021

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.

Alle in Tabelle 3-23 genannten Leistungen sind im EBM abgebildet und werden erstattet. Im Hinblick auf die besondere Relevanz der Identifizierung der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Abrechnungsmöglichkeiten für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dargelegt.

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Vor der Anwendung von Osimertinib zur adjuvanten Therapie nach vollständiger Tumorresektion bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC muss ein positiver EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletionen [Ex19del] oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R]) bestätigt werden, damit die Therapie infrage kommt (siehe Tabelle 3-23 Nr. 1 „EGFR-Mutationsstatus“). In einem klinischen Labor muss ein validierter Test unter Verwendung von Tumorgewebe-DNA aus einer Biopsie oder einer operativ gewonnenen Probe durchgeführt werden.

Die Abrechnung der Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus erfolgt auf Basis der tumorstadienunabhängigen Gebührenordnungsposition (GOP) 19451 bzw. 19421.

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

EBM Stand: 1. Quartal 2021 (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. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Mai 2021]. 2021.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1 Quartal 2021 2021.