

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

*Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen  
Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem  
oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem  
Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-  
Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	107
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	107

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	74
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	76
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	79

**Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage) .....	18
Tabelle 3-B: Stadieneinteilung (UICC 7. Auflage).....	20
Tabelle 3-C: Anzahl Neuerkrankungen und rohe Erkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland .....	30
Tabelle 3-D: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen und Neuerkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland, 2014.....	30
Tabelle 3-E: Anzahl Sterbefälle und rohe Sterberaten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland.....	31
Tabelle 3-F: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland von 2014-2020 – Minimum und Maximum.....	34
Tabelle 3-G: Alle Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2015 schätzungsweise behandelt werden .....	38
Tabelle 3-H: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom .....	39
Tabelle 3-I: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom – Minimum und Maximum .....	39
Tabelle 3-J: Anteil der Patienten in der Zweitlinie an Patienten mit NSCLC .....	40
Tabelle 3-K: Anteil der Patienten in der Zweitlinie an Patienten mit NSCLC – Minimum und Maximum .....	41
Tabelle 3-L: Anteil der Patienten mit Adenokarzinom an Patienten in der Zweitlinie.....	42
Tabelle 3-M: Anteil der Patienten mit Adenokarzinom an Patienten in der Zweitlinie – Minimum und Maximum .....	43
Tabelle 3-N: Anteil der Patienten mit vorheriger palliativer Erstlinien-Chemotherapie an Adenokarzinom-Patienten in der Zweitlinie .....	43
Tabelle 3-O: Anteil der Patienten mit vorheriger Erstlinien-Chemotherapie an Adenokarzinom-Patienten in der Zweitlinie – Minimum und Maximum.....	44
Tabelle 3-P: Anteil der Patienten, die für eine weitere Chemotherapie geeignet sind, an den Zweitlinien-Adenokarzinom-Patienten mit vorheriger Erstlinien-Chemotherapie .....	45
Tabelle 3-Q: Anteil der Patienten, die für eine weitere Chemotherapie geeignet sind, an den Zweitlinien-Adenokarzinom-Patienten mit vorheriger Erstlinien-Chemotherapie – Minimum und Maximum .....	45
Tabelle 3-R: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland.....	46
Tabelle 3-S: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen und der errechneten Subpopulationen für das Jahr 2014 .....	47
Tabelle 3-T: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	48
Tabelle 3-U: Suchkriterien zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT in der Lauer-Fischer Taxe .....	85

Tabelle 3-V: Suchkriterien zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT in der Lauer-Fischer Taxe .....	85
Tabelle 3-W: Pauschalen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen für i. v. Therapien (GOP 86516) je KV-Gebiet.....	86
Tabelle 3-X: Empfohlene Dosisanpassungen für Nintedanib bei Auftreten von Diarrhö, Erbrechen und sonstigen nicht-hämatologischen oder hämatologischen Nebenwirkungen. ...	92
Tabelle 3-Y: Empfohlene Dosisanpassungen für Nintedanib bei AST- und/oder ALT- und Bilirubinerhöhungen.....	93
Tabelle 3-Z: Zusammenfassung der UAWs nach Häufigkeitskategorie.....	100
Tabelle 3-AA: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	104

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation .....	37

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area Under the Curve
BI	Boehringer Ingelheim
BSC	Best Supportive Care
CT	Computertomografie
CYP	Cytochrom
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EML4-ALK	Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
INR	International Normalized Ratio

IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinisches Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
KRAS	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PD	Progressive Disease (progressive Erkrankung)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-glycoprotein (P-Glykoprotein)
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit Normal (oberer Normgrenzwert)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization
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

#### Zusammenfassung des Abschnitts 3.1

Boehringer Ingelheim (BI) vergleicht sich in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) mit Docetaxel.

*Begründung:* BI liegt eine vergleichende Studie (LUME-Lung 1) mit Docetaxel als Vergleichstherapie vor, mit der ein Zusatznutzen dargelegt werden kann.

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

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

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

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

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

Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 19.02.2014 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>) (Beratungsanforderung 2013-B-119) statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Darüber hinaus erfolgte mit Schreiben des G-BA vom 14.11.2014 eine Ergänzung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

Demnach wurden vom G-BA für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie, folgende Alternativen festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b):

- eine Chemotherapie mit **Docetaxel oder Pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>)**  
oder
- **Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) oder Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>)** (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR [Epidermal Growth Factor Receptor]-Mutationen)  
oder
- **Crizotinib (Xalkori<sup>®</sup>)** (nur für Patienten mit aktivierenden ALK [Anaplastic Lymphoma Kinase]-Mutationen).

### Erläuterung

Aufgrund des Anwendungsgebiets, wonach Nintedanib in Kombination mit dem chemotherapeutischen Wirkstoff Docetaxel angewendet wird, wurde für den Vergleich gegen die ZVT davon ausgegangen, dass die Patienten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes grundsätzlich für eine weitere Chemotherapie infrage kommen müssen. Zudem wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten nach der Erstlinien-

Chemotherapie noch keine weitere systemische Therapie erhalten haben und daher eine Zweitlinien-Therapie angezeigt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

Die Geschäftsstelle des G-BA wies Boehringer Ingelheim (BI) darauf hin, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) den medizinischen Zusatznutzen im Dossier gegenüber einer oder mehreren der genannten Vergleichstherapien (Docetaxel oder Pemetrexed bzw. Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen<sup>1</sup> bzw. Docetaxel, Pemetrexed oder Crizotinib für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen) darlegen kann (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vom G-BA wurden für das zugelassene Anwendungsgebiet „Nintedanib in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie“ die unter 3.1.1 genannten ZVT festgelegt (Beratungsanforderung 2013-B-119) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

BI folgt den Empfehlungen des G-BA und führt den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegen Docetaxel, da hierzu eine vergleichende Studie (LUME-Lung 1) vorliegt.

*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.*

---

<sup>1</sup> „Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Proteinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Arzneimitteltherapien als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden. [...] Die Geschäftsstelle weist darauf hin, dass der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens aus diesen gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien auswählen und im Dossier den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer oder auch mehrere der genannten Vergleichstherapien darlegen kann“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

*Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

In Abschnitt 3.1.2 wurden neben der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a) keine weiteren Quellen verwendet.

### **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. 2014a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-119. Nintedanib zur Behandlung des Lungenkarzinoms (Data on file) 05.05.2014.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2013-B-119. Nintedanib zur Behandlung des Lungenkarzinoms (Data on file) 14.11.2014.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

#### Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.1

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform; in Deutschland ist Lungenkrebs die vierthäufigste Krebserkrankung.

Bei etwa 80% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC. Für die Prognose wie auch die Therapie des NSCLC sind u. a. das Erkrankungsstadium und der Allgemeinzustand des Patienten entscheidend. Die meisten Patienten werden in einem fortgeschrittenen und/oder bereits metastasierten Stadium diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose leiden ca. 90% der Lungenkarzinom-Patienten an tumorbedingten Symptomen, wie Husten, Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Bluthusten, circa 50% haben dann bereits Fernmetastasen.

Die Zielpopulation von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach palliativer Erstlinien-Chemotherapie die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten. Es werden darin folgende – unabhängig vom Mutationsstatus zugelassene – Therapieoptionen empfohlen: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.

Trotz dieser verfügbaren Behandlungsoptionen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nintedanib, und trotz der erreichten Verbesserungen, bleibt insgesamt die Prognose mit Blick auf die mediane progressionsfreie Überlebenszeit und die mediane Überlebenszeit beschränkt. Das mediane Gesamtüberleben nach Beginn einer Zweitlinien-Therapie liegt für die bisher zugelassenen Therapieoptionen im Maximum bei ca. 9 Monaten.

*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.*

Für die Beschreibung der Erkrankung wurde überwiegend die aktuell gültige S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Goeckenjan et al., 2010) herangezogen.

### **Lungenkrebs: Häufigkeit, Krankheitsverlauf und -symptome**

Weltweit ist Lungenkrebs die häufigste Krebsform. Mit einem Anteil von 10,3% aller neuen Krebserkrankungen ist Lungenkrebs in Deutschland die vierthäufigste Krebserkrankung (International Agency for Research in Cancer, 2014). In Deutschland wurde im Jahr 2010 bei 35.038 Männern und bei 17.030 Frauen Lungenkrebs diagnostiziert, 29.381 Männer und 13.627 Frauen verstarben daran (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).

Die Erkrankungshäufigkeit ist abhängig vom Geschlecht. Bei Männern sind 25% aller Krebstodesfälle auf Lungenkrebs zurückzuführen, bei Frauen 14%. Lungenkrebs stellt die häufigste Krebstodesursache bei Männern dar (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013). Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich bei Männern und Frauen kaum und beträgt etwa 70 Jahre bei Männern und 68 Jahre bei Frauen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013). Im Gegensatz zu Männern nimmt die Inzidenzrate bei Frauen seit Ende der 1990er-Jahre kontinuierlich zu, was im Wesentlichen mit den veränderten Rauchgewohnheiten in Zusammenhang gebracht wird (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

In Deutschland liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate<sup>2</sup> von Männern bei 16,0% und die von Frauen bei 21,0% (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013). Dabei wird für Patienten mit NSCLC aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2012 im Stadium III (Union for International Cancer Control [UICC] 6. Auflage) eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 10,4% und für Patienten im Stadium IV (UICC 6. Auflage) von 3,0% (Tumorregister München, 2014a) berichtet. Nach einem Jahr sind bereits mehr als 50% dieser NSCLC-Patienten verstorben (Tumorregister München, 2014a). Die 5-Jahres-Überlebensraten von NSCLC-Patienten, die nach der 7. UICC Auflage dem Stadium IIIB oder IV zugeordnet werden, liegen bei Patienten im Stadium IIIB bei 7% bzw. 9% (klinische bzw. pathologische Stadieneinteilung) und bei Patienten im Stadium IV bei 2% bzw. 13% (klinische bzw. pathologische Stadieneinteilung) (Goldstraw et al., 2007; Detterbeck et al., 2009).

Lungenkrebs ist nur selten heilbar. Ein Früherkennungsprogramm für Lungenkrebs gibt es nicht (Griesinger et al., 2012). Die meisten Patienten werden in einem fortgeschrittenen und/oder bereits metastasierten Stadium diagnostiziert. Es gibt keine spezifische

---

<sup>2</sup> Die relativen Überlebensraten bilden die krebsbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird. (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

Symptomatik, welche eine frühzeitige Diagnose von Lungenkrebs ermöglicht (Thomas et al., 2000). Zum Zeitpunkt der Diagnose geben 90% der Lungenkarzinom-Patienten Symptome an, circa 50% haben dann bereits Fernmetastasen (Thomas et al., 2000). Metastasen bilden sich bevorzugt in Knochen, Leber, Nebennieren, intraabdominellen Lymphknoten, Hirn und axillären, supraklavikulären sowie zervikalen Lymphknoten (Goeckenjan et al., 2010).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs stellen die krankheitsspezifischen Symptome eine große Belastung dar, was sich wiederum negativ auf die Funktionalität und die Lebensqualität der Tumorerkrankten auswirken kann (McCannon und Temel, 2012). Etwa ein Drittel der Symptome wird durch das zentrale Lungenkarzinom (Primärtumor) verursacht (Goeckenjan et al., 2010). Das am häufigsten beobachtete Symptom ist hierbei Husten, gefolgt von Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Bluthusten (Hämoptyse) bzw. Auswurf (Expektoration) eines blutig tingierten Sputums (Goeckenjan et al., 2010). Bei einem weiteren Drittel der Lungenkarzinom-Patienten treten systemische Symptome wie z. B. Anorexie, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl (Asthenie) auf (Goeckenjan et al., 2010). Das letzte Drittel der Patienten weist spezifische Symptome für einen definierten Metastasierungsort auf (Goeckenjan et al., 2010).

### **Lungenkrebs: Risikofaktoren**

Krebs entsteht normalerweise über einen mehrstufigen Prozess, der sich über Jahrzehnte erstrecken kann (Hanahan und Weinberg, 2011). Dieser Prozess wird durch die progressive Akkumulation von Mutationen und epigenetischen Anomalitäten bei der Expression von diversen Genen verursacht (Weinstein und Joe, 2008). Kanzerogene Substanzen, mit denen der Mensch im Laufe seines Lebens in Kontakt kommt, begünstigen zusätzlich die Entstehung von Krebs.

Im Zigarettenrauch z. B. sind kanzerogene Substanzen enthalten, welche die Entstehung von Lungenkrebs fördern können, indem sie mit der DNS (Desoxyribonukleinsäure) interagieren und genetische Veränderungen verursachen (Hecht, 1999). Neben Rauchen und Passivrauchen sind wissenschaftlich nachgewiesene und der Öffentlichkeit bekannte Risikofaktoren unter anderem Radon und ionisierende Strahlung sowie partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotoremissionen (Goeckenjan et al., 2010). Etwa 9 bis 15 von 100 Lungenkrebsfällen werden auf verschiedene kanzerogene Substanzen zurückgeführt, darunter Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie Quarz- und Nickelstäube (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

Auch ohne Exposition gegenüber Risikofaktoren wie Rauchen oder anderen Noxen, können Lungenkarzinome auftreten. Bei diesen Tumoren z. B. von Nichtrauchern spielen häufig Mutationen des EGFR eine Rolle (Pao et al., 2004; Jänne und Johnson, 2006).

### **Lungenkrebs: Klassifikation**

Man unterscheidet folgende histopathologische Lungenkrebstypen: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, kleinzelliges Karzinom (Small Cell Lung Cancer [SCLC]), adenosquamöses Karzinom, sarkomatoides Karzinom, Karzinoidtumor und

Speicheldrüsentumor (Goeckenjan et al., 2010). Bei 80,3% - 82,0% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; Tessen, 2014a; Tumorregister München, 2014b; Tumorregister München, 2014c). Die Inzidenz des SCLC hat in den letzten zwei Jahrzehnten abgenommen (Reck et al., 2014b). Die Differenzierung zwischen diesen beiden Klassen ist von großer Bedeutung, da sich die Biologie und dementsprechend die Therapieansätze von NSCLC und SCLC grundsätzlich unterscheiden (Goeckenjan et al., 2010).

Basierend auf aktuellen Daten aus Deutschland betrug der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der für Nintedanib relevanten Zweitlinie 25,3% - 31,3%. Gemäß Daten zur Häufigkeitsverteilung der Subtypen des NSCLC lag bei einem Großteil der NSCLC-Patienten in dieser Population der Subtyp Adenokarzinom vor (61,2% - 65,1%). Bei etwa 27,0% - 30,4% der NSCLC-Patienten in Deutschland in der palliativen Zweitlinie wurde ein Plattenepithelkarzinom und bei 7,9% - 8,3% andere/sonstige Karzinome diagnostiziert (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b; Tessen, 2014a).

Neben der histologischen Klassifikation des Lungenkarzinoms spielt zunehmend auch die molekular-pathologische Charakterisierung eine Rolle. Basis hierfür ist die Entdeckung von sogenannten Treibermutationen, die sowohl für die Entstehung als auch für den Erhalt von Tumoren verantwortlich sind (Pao und Girard, 2011). Die häufigsten Treibermutationen bei NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom betreffen KRAS (V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) sowie EGFR und EML4-ALK (Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase) (Kris et al., 2011). Bisher am besten charakterisiert sind die aktivierenden Mutationen des EGFR. Die medikamentöse Inhibition des EGFR hat sich inzwischen als erfolgversprechendes Therapiekonzept etabliert (Griesinger et al., 2012; Keating, 2014; Reck et al., 2014b; Sebastian et al., 2014; Ettinger et al., 2015). Auch für Patienten mit EML4-ALK Translokationen steht mittlerweile eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung (Griesinger et al., 2012; Reck et al., 2014b; Ettinger et al., 2015).

### **NSCLC: Diagnose und Stadien der Erkrankung**

Sowohl die Prognose als auch die Therapie des NSCLC sind vom Erkrankungsstadium bei der Diagnose abhängig (Heigener et al., 2011). Für die Diagnose des NSCLC stehen bildgebende Verfahren wie die Computertomografie (CT) sowie die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zur Verfügung (Heigener et al., 2011). Gemäß der S3-Leitlinie zur Diagnostik des Lungenkarzinoms soll bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch (inklusive Leber und Nebenniere) durchgeführt werden (Staging-Untersuchung) (Goeckenjan et al., 2010). Je nach Stadium werden unterschiedliche Therapieansätze verfolgt. Chirurgische Eingriffe werden in frühen Stadien bei noch nicht metastasierten Tumoren durchgeführt, wohingegen multimodale Therapien bei lokal fortgeschrittenen Stadien eingesetzt werden. Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Metastasen können von einer palliativen Chemotherapie profitieren (Dempke et al., 2010).

Seit 2009 existiert die 7. Auflage der TNM (Tumor-Node-Metastasis [Tumor-Lymphknoten-Metastasen])-Klassifikation maligner Tumore. Bis 2009 erfolgte die Einteilung der Lungenkrebsstadien nach dem TNM-System und der UICC-Stadieneinteilung der 6. Auflage (Goeckenjan et al., 2010). Die aktuelle (7.) Auflage basiert auf der von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) vorgenommenen Auswertung von mehr als 67.000 Patienten mit NSCLC. Die von der IASLC durchgeführten Modifikationen sind von der UICC und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) anerkannt und gelten seit dem 01.01.2010 (Goeckenjan et al., 2010).

Die 7. UICC Auflage der TNM-Klassifikation (Tabelle 3-A) und Stadieneinteilung (Tabelle 3-B) unterscheidet verschiedene Stadien (0, I, II, III, IV), die sich in ihrer Tumorausdehnung (T; T0-4, Tx, Tis) und/oder Lymphknotenmetastasenbildung (regionäre Lymphknotenmetastasen [N; N0-3]) und/oder Fernmetastasen (M; M0-M1) unterscheiden. Bis auf das Stadium IV werden die einzelnen Stadien in weitere Subgruppen untergliedert (IA, IB; IIA, IIB; IIIA, IIIB). Ab Stadium IIA findet man Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen liegen erst ab Stadium IIIB vor. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Stadien ist in Tabelle 3-B zu finden.

Durch die Veränderung der TNM-Deskriptoren von der 6. zur 7. UICC-Auflage kam es zu einer Verschiebung der Stadien. Insgesamt wurden 10 Untergruppen heruntergestuft und 7 hochgestuft (Nair et al., 2011). So werden z. B. Patienten mit einem malignen Pleura- oder Perikarderguss, die zuvor dem Stadium IIIB (wet) zugeordnet wurden, in der 7. UICC Auflage dem Stadium IV zugeordnet, sodass das ehemalige Stadium IIIB (wet) komplett in das Stadium IV übergegangen ist. Patienten mit separierten Tumorknoten im gleichen Lungenlappen, die zuvor dem Stadium IV zugeteilt wurden (UICC 6. Auflage), werden jetzt (UICC 7. Auflage), sofern keine Lymphknotenmetastasen vorliegen, dem Stadium IIB bzw. bei Nachweis von Metastasen in ipsilateralen hilären, subkarinalen oder mediastinalen Lymphknoten dem Stadium IIIA zugeordnet (Nair et al., 2011).

Tabelle 3-A: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage)

<b>T (Primärtumor)</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion $\leq 2$ cm
T1b	Läsion $> 2$ cm $\leq 3$ cm
T2	Tumor $> 3$ cm $\leq 7$ cm mit Befall von – Hauptbronchus $\geq 2$ cm distal der Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Tumor $> 3$ cm $\leq 5$ cm
T2b	Läsion $> 5$ cm $\leq 7$ cm
T3	Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus $< 2$ cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehemalig T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen oder – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehemalig M1)
<b>N Lymphknoten</b>	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen und/oder hilären und/oder ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

<b>M Metastasen</b>	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit knotigem Befall von Pleura und/oder Perikard mit oder ohne malignem Pleura- oder Perikarderguss Tumorherde in der kontralateralen Lunge
M1b	Fernmetastasen

Quelle: (Detterbeck et al., 2009; Goeckenjan et al., 2010)

Tabelle 3-B: Stadieneinteilung (UICC 7. Auflage)

<b>Okkultes Karzinom</b>	T <sub>x</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Stadium 0</b>	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Stadium IA</b>	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Stadium IB</b>	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Stadium IIA</b>	T <sub>1a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Stadium IIB</b>	T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub> gleicher Lappen	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Stadium IIIA</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub> gleicher Lappen*	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub> gleicher Lappen*	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub> Ausdehnung	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub> Ausdehnung	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub> Herd ipsilateral#	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
T <sub>4</sub> Herd ipsilateral#	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	
<b>Stadium IIIB</b>	T <sub>4</sub> Ausdehnung	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub> Herd ipsilateral#	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	jedes T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Stadium IV</b>	jedes T	jedes N	M <sub>1a</sub> (maligner Pleura- oder Perikarderguss oder kontralaterale Lungenmetastase)
	jedes T	jedes N	M <sub>1b</sub> (Fernmetastase)

\* Herd/e im gleichen Lappen, # Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral

Quelle: (Detterbeck et al., 2009; Goeckenjan et al., 2010)

Behandlungsziele solcher Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien sind:

- 1) die Reduktion tumorbedingter Symptome sowie (Goeckenjan et al., 2010),
- 2) die Verlängerung der Überlebenszeit (Goeckenjan et al., 2010).

Entscheidend ist eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung, um die Lebensqualität der Patienten zu erhalten (Goeckenjan et al., 2010).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Prognose von fortgeschrittenem NSCLC ist der Performance Status (PS) (Gridelli et al., 2004). Der PS gibt Auskunft über den Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit eines Patienten und kann anhand des Karnofsky-Index und des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/World Health Organization (WHO)-PS quantifiziert werden (Goeckenjan et al., 2010). Bei dem ECOG-PS handelt es sich um eine Fünfpunkteskala (0 bis 5), deren Skalierung sich durch den Leistungsstatus des Patienten ergibt (Gridelli et al., 2004).

Ein guter Allgemeinzustand entspricht einem ECOG-PS von 0, während bei einem ECOG-PS von 1 die Patienten bei anstrengenden Tätigkeiten eingeschränkt sind und nur leichte Hausarbeiten sowie sitzende Tätigkeiten ausüben können. Patienten mit einem ECOG-PS von 2 sind nicht mehr in der Lage zu arbeiten und können nur noch sich selbst versorgen. Auf der Grundlage des ECOG-PS können sowohl die am besten geeignete Therapie bestimmt als auch eine Prognose gestellt werden (Oken et al., 1982).

### **NSCLC: Palliativ-Therapie**

Im zugelassenen Anwendungsgebiet für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel befinden sich erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie in einem Krankheitsstadium ohne Indikation zu einer kurativen Therapie. Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet vorausgesetzt, dass die Patienten eine vorangegangene palliative Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben.

Im Folgenden werden diejenigen Behandlungsoptionen der palliativen Erstlinien-Chemotherapie (inklusive möglicher Erhaltungstherapien) beschrieben, die für das vorliegende Anwendungsgebiet als relevante Vortherapien zu betrachten sind:

Die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 empfiehlt bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand den Einsatz einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed). In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombinationschemotherapien untersucht. Dabei hat sich gezeigt, dass Cisplatin+Gemcitabin, Cisplatin+Vinorelbin, Cisplatin+Paclitaxel und Cisplatin+Docetaxel in ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind und nur geringfügige Unterschiede in ihrer Toxizität aufweisen (Schiller et al., 2002; Gebbia et al., 2003; Ohe et al., 2007). Die Kombinationschemotherapie Cisplatin+Pemetrexed stellt bei Patienten mit einem fortgeschrittenen und/oder metastasierten, nicht-plattenepithelialen NSCLC den derzeitigen evidenzbasierten und allgemein anerkannten Therapiestandard in der Erstlinien-Therapie dar und wird in aktuelleren klinischen Praxisleitlinien entsprechend empfohlen (Griesinger et al., 2012; Reck et al., 2014b; Ettinger et al., 2015). Die Zulassungsstudie für Pemetrexed zur Erstlinien-Therapie des NSCLC im Stadium IIIB/IV (UICC 6. Auflage) prüfte Cisplatin+Pemetrexed gegen die Kombination von Cisplatin+Gemcitabin (Scagliotti et al., 2008). Die Kombination von Cisplatin+Pemetrexed wies beim nicht-plattenepithelialen Subtyp eine erhöhte Wirksamkeit sowie eine verminderte Toxizität auf.

Eine Alternative bei relevanter Komorbidität bietet der Einsatz von Carboplatin statt Cisplatin. Alternativ kann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden. Für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie wird eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin, Gemcitabin) empfohlen (Goeckenjan et al., 2010).

In der Erstlinien-Therapie kann bei selektionierten Patienten und Nicht-Plattenepithelkarzinom der Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab (Avastin®)<sup>3</sup> zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (Goeckenjan et al., 2010; Reck et al., 2014b).

Für die Erstlinien-Therapie wird generell eine Therapiedauer von 4 - 6 Zyklen empfohlen (Goeckenjan et al., 2010; Reck et al., 2014b).

Unmittelbar anschließend an die Erstlinien-Therapie kann gemäß Leitlinien (Griesinger et al., 2012; Reck et al., 2014b) eine Erhaltungstherapie bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder bis zum Tumorprogress durchgeführt werden. Möglichkeiten sind eine Erhaltungstherapie (Switch Maintenance) mit Erlotinib<sup>4</sup> (Cappuzzo et al., 2010) oder mit Pemetrexed (Ciuleanu et al., 2009). Eine kontinuierliche Gabe (Continuation Maintenance) von Pemetrexed ist für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom bzw. Adenokarzinom im Anschluss an die Cisplatin+Pemetrexed Erstlinien-Therapie möglich (Paz-Ares et al., 2012). Die Option einer Fortführung von Bevacizumab als Monotherapie (Continuation Maintenance) besteht für Patienten mit vorwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie nach einer platinbasierten Kombinationschemotherapie+Bevacizumab (Sandler et al., 2006; Reck et al., 2009).

Nahezu unausweichlich kommt es nach einer Erstlinien-Therapie zu einer Krankheitsprogression. Die deutsche S3-Leitlinie (Goeckenjan et al., 2010) empfiehlt bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach palliativer Erstlinien-Chemotherapie die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten.

Es werden darin folgende – unabhängig vom Mutationsstatus zugelassene – Therapieoptionen empfohlen: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib

---

<sup>3</sup> Die Zulassung von Bevacizumab wurde im Jahr 2007 auf die Indikation NSCLC erweitert. Bevacizumab ist zugelassen zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem inoperablen fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidierten NSCLC, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie.

<sup>4</sup> Erlotinib wurde in Europa im Jahr 2005 zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat, zugelassen. Im Jahr 2011 folgte die Zulassung für die Erstlinien-Therapie von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

(Goeckenjan et al., 2010). Diese Therapieoptionen werden ebenfalls von neueren Leitlinien empfohlen (Griesinger et al., 2012; Reck et al., 2014b; Ettinger et al., 2015).

Für Docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) konnte in der TAX 317-Studie (Docetaxel versus Best Supportive Care [BSC], [Shepherd et al., 2000]) eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2,9 Monate (von 4,6 Monaten auf 7,5 Monate) gezeigt werden. Die mediane Zeit bis zur Progression war um ca. einen Monat verlängert (10,6 Wochen versus 6,7 Wochen). In der TAX 320-Studie wurde Docetaxel versus Vinorelbin oder Ifosfamid getestet. Die mediane Zeit bis zur Progression war für Docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) mit 8,5 Wochen versus 7,9 Wochen im Kontrollarm (Vinorelbin oder Ifosfamid) nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,093$ ). Obwohl auch kein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, fanden sich jedoch signifikante Unterschiede im 1-Jahres-Überleben, welches im Docetaxel-Arm mit 32% im Vergleich zum Kontrollarm (19%) signifikant höher war ( $p=0,025$ ) (Fossella et al., 2000).

Die Phase-III-Studie JMEI (Hanna et al., 2004) zeigte für Pemetrexed im Vergleich zu Docetaxel eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Endpunkte Ansprechen und Überleben: Die mediane Überlebenszeit für Pemetrexed betrug 8,3 Monate versus 7,9 Monate für Docetaxel. In beiden Armen lag die Ansprechrage bei ca. 9% und die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,9 Monate. Des Weiteren zeigte die kombinierte Analyse von zwei Phase-III-Studien, dass für die Subgruppe der Adenokarzinome Pemetrexed und Docetaxel sowohl hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival [PFS]) von 3,5 Monaten als auch hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (Overall Survival [OS]) von 9,0 versus 9,2 Monaten gleichwertig sind (Scagliotti et al., 2009).

Erlotinib ist in der Zweit- oder Drittlinien-Therapie zugelassen (Roche Registration Limited, 2013). In der BR.21-Studie war Erlotinib im Placebo-Vergleich signifikant überlegen (Shepherd et al., 2005). Für Erlotinib konnte eine Verlängerung des medianen OS auf 6,7 Monate (versus 4,7 Monate im Placebo-Arm) gezeigt werden. Die objektive Ansprechrage betrug 8,9% (versus 0,9%). Das mediane PFS lag bei 2,2 Monaten (versus 1,8 Monaten). In der TITAN-Studie konnte für Erlotinib kein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel bei refraktären Patienten (Progress während der ersten 4 Zyklen einer Standard-platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie) gezeigt werden (Ciuleanu et al., 2012).

Erlotinib hat in der Zweitlinie keine Indikationseinschränkung für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (Roche Registration Limited, 2013) und kann gemäß Zulassung daher auch bei Patienten mit EGFR-Wildtyp eingesetzt werden.

Trotz dieser verfügbaren Behandlungsoptionen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nintedanib, und trotz der mit Docetaxel, Pemetrexed bzw. Erlotinib erreichten Verbesserungen, bleibt insgesamt die Prognose mit Blick auf die mediane progressionsfreie Überlebenszeit von ca. 3,5 Monaten und die mediane Überlebenszeit von ca. 9 Monaten beschränkt.

### Definition der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a).

Da Nintedanib in der Kombination mit dem chemotherapeutischen Wirkstoff Docetaxel angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes grundsätzlich für eine Chemotherapie mit Docetaxel infrage kommen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

#### Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.2

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC besteht insbesondere in der Zweitlinie weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an verbesserten Therapieoptionen. Bis zur Publikation der LUME-Lung 1 Daten konnte seit fast 10 Jahren keine der durchgeführten Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen.

Nintedanib wurde mit dem Ziel entwickelt, eine dreifach zielgerichtete Blockade entscheidender Rezeptor-Tyrosinkinase der Angiogenese zu ermöglichen und dadurch mehrere Signalwege der Angiogenese zu inhibieren. Bis zur Zulassung von Nintedanib war in Deutschland noch kein Angiogenese-Inhibitor für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zugelassen.

Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie LUME-Lung 1 untersuchte Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie. Für die Patientengruppe der Adenokarzinom-Patienten konnte in dieser Studie über das signifikant verlängerte PFS (primärer Endpunkt; Median: 4,2 versus 2,8 Monate; HR: 0,84; p=0,0485) hinaus ein signifikant verlängertes OS infolge der Kombinationstherapie mit Nintedanib+Docetaxel gezeigt werden (Median: 12,6 Monate versus 10,3 Monate; HR: 0,83; p=0,0359).

Insgesamt stellt Nintedanib in Kombination mit Docetaxel eine wirksame und sichere Behandlungsoption für Adenokarzinom-Patienten nach Erstlinien-Chemotherapie dar. Die Nebenwirkungen von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel waren gut kontrollierbar.

Mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate auf 12,6 Monate ist mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel als Therapieoption für Adenokarzinom-Patienten ein relevanter Fortschritt in der Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC erreicht worden. Die Daten der LUME-Lung 1 Studie zum wichtigsten sekundären Endpunkt OS konnten erstmals seit fast 10 Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das medizinische und wissenschaftliche Verständnis von NSCLC hat sich in den letzten Jahren enorm weiterentwickelt. Heute wird NSCLC nicht länger als einzelne Krankheitsentität gesehen, sondern als Cluster unterschiedlicher Erkrankungsvarianten. Diese können durch histologische Klassifizierung oder genetische Charakterisierung von Tumoren mit spezifischen Mutationen identifiziert werden (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Seo et al., 2012). Es hat sich gezeigt, dass diese Varianten/Subtypen unterschiedlich auf die verschiedenen Therapien ansprechen. So bringt eine Therapie mit Pemetrexed nicht bei allen histologischen NSCLC-Subtypen einen Nutzen, sondern überwiegend bei nicht-plattenepithelialer Tumorphistologie (hierzu zählt unter anderem das Adenokarzinom) (Scagliotti et al., 2009). Patienten mit EGFR-Mutationen profitieren wiederum von den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Afatinib<sup>5</sup> (Giotrif<sup>®</sup>), Erlotinib und Gefitinib<sup>6</sup> (Shepherd et al., 2005; Mok et al., 2009; Douillard et al., 2010; Miller et al., 2012; Rosell et al., 2012; Yang et al., 2012; Sequist et al., 2013; Wu et al., 2014). Patienten mit EML4-ALK-Translokation profitieren von dem gegen ALK und MET (Mesenchymal-Epithelial Transition Factor) gerichteten TKI Crizotinib<sup>7</sup> (Shaw et al., 2013). Auch anti-angiogene Therapien führten zu einer Verbesserung der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Girard, 2013). So konnten durch Bevacizumab Fortschritte in der Erstlinien-Behandlung von NSCLC-Patienten erreicht werden (Girard, 2013). Jedoch konnte nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie der Vorteil von Bevacizumab bislang nicht gezeigt werden (Herbst et al., 2011).

Trotz der Erfolge für bestimmte Patientengruppen besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an verbesserten Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Crino und Metro, 2014). Dies gilt insbesondere für Therapiestrategien in der Zweitlinie: Die meisten NSCLC-Patienten im fortgeschrittenem Stadium erleiden eine Progression der Erkrankung innerhalb von 4-6 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemotherapie (Sculier und Moro-Sibilot, 2009), auch stehen nur wenige Zweitlinien-Therapieoptionen zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.2.2, NSCLC: Palliativ-Therapie) (Weiss und Stinchcombe, 2013; Crino und Metro, 2014). Zudem konnte nach der BR.21- (Erlotinib versus Placebo [Shepherd et al.,

---

<sup>5</sup> Afatinib wurde 2013 als Monotherapie für die Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen.

<sup>6</sup> Gefitinib ist seit 2009 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen.

<sup>7</sup> Crizotinib wurde 2012 zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.

2005]), und der TAX 317-Studie (Docetaxel versus BSC [Shepherd et al., 2000]) bis zur Publikation der LUME-Lung 1 Daten seit fast 10 Jahren keine der in der Zweitlinie durchgeführten Studien einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen (Reck et al., 2014a). Das mediane Gesamtüberleben nach Beginn einer Zweitlinien-Therapie liegt für die bisher zugelassenen Therapieoptionen im Maximum bei ca. 9 Monaten (Shepherd et al., 2000; Hanna et al., 2004; Shepherd et al., 2005). Ein besonderer Bedarf ergibt sich auch für Patienten, die auf die Erstlinien-Chemotherapie kein Ansprechen zeigen. Diese Patienten zeigen einen schnellen Progress nach Start der Erstlinien-Behandlung und haben eine schlechte Prognose, da effektive Zweitlinien-Therapieoptionen für diese Patienten nicht zur Verfügung stehen. Bisher wurden nur wenige Studien gezielt in dieser Patientengruppe durchgeführt, keine konnte eine Verbesserung der Therapieerfolge erreichen (Chang et al., 2006; Herbst et al., 2011; Ciuleanu et al., 2012).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nintedanib**

Nintedanib ist ein TKI, der drei wichtige Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) der Angiogenese zielgerichtet blockiert: VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor) sowie FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Diese drei RTK spielen eine entscheidende Rolle bei der Koordination der Angiogenese (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Die Neubildung von Blutgefäßen ist von zentraler Bedeutung bei pathologischen Prozessen, wie z. B. dem Wachstum und der Ausbreitung solider Tumore (Folkman, 1995). Zwar wird der Prozess der Angiogenese initial vorwiegend durch den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) reguliert (Carmeliet und Jain, 2011), aber komplementäre und redundante Signalwege erschweren eine effiziente Inhibition der Angiogenese. So wurde beobachtet, dass bei der ausschließlichen Hemmung VEGFR-vermittelter Signale nach anfänglichem Ansprechen eine Überwindung der Blockade eintritt (Bottsford-Miller et al., 2012). Nintedanib wurde daher mit dem Ziel entwickelt, eine dreifach zielgerichtete Blockade wichtiger RTK der Angiogenese zu ermöglichen und dadurch mehrere Signalwege der Angiogenese zu inhibieren. Bis zur Zulassung von Nintedanib war in Deutschland noch kein Angiogenese-Inhibitor für die Zweitlinien-Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zugelassen.

Die Zulassung von Nintedanib bezieht sich auf die Anwendung in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a). Die Phase-III-Studie LUME-Lung 1 ist die zulassungsrelevante Studie. In dieser randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib+Docetaxel im Vergleich zu Placebo+Docetaxel untersucht (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2) (Reck et al., 2014a). Eingeschlossen waren Patienten mit NSCLC aller Histologien im Stadium IIIB/IV oder mit Rezidiv der Erkrankung, bei denen eine Erstlinien-Chemotherapie versagt hat. Die Behandlung mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel führte sowohl in der Gesamtpopulation, als auch bei den Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und denen mit Plattenepithelkarzinom zu einer signifikanten

Verlängerung des PFS (Reck et al., 2014a). Zudem war ein signifikanter Anstieg der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate [DCR]) zu beobachten (Reck et al., 2014a).

Für Patienten mit Adenokarzinom-Histologie konnte über das signifikant verlängerte PFS (primärer Endpunkt; Median: 4,2 Monate versus 2,8 Monate; HR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 1,00];  $p=0,0485$ ) hinaus ein signifikant verlängertes OS infolge der Kombinationstherapie mit Nintedanib+Docetaxel gezeigt werden. So profitierte die Gesamtpopulation aller Adenokarzinom-Patienten im Nintedanib+Docetaxel-Behandlungsarm von einem medianen OS von 12,6 Monaten im Gegensatz zum Placebo+Docetaxel-Vergleichsarm mit einem OS von 10,3 Monaten (HR [95%-KI]: 0,83 [0,70; 0,99];  $p=0,0359$ ). In der präspezifizierten Gruppe der Adenokarzinom-Patienten mit einem im Vergleich zur Gesamtpopulation früheren Progress (in einem Zeitraum  $<9$  Monate nach Start der Erstlinien-Therapie) lag das mediane OS im Nintedanib+Docetaxel Behandlungsarm bei 10,9 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten im Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,75 [0,60; 0,92];  $p=0,0073$ ). Zusätzlich zeigte eine explorative Datenanalyse für Adenokarzinom-Patienten, deren bestes Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie ein Progress (Progressive Disease [PD]) war, ein verlängertes medianes OS nach der Behandlung mit Nintedanib+Docetaxel (9,8 Monate) im Vergleich zum Kontrollarm (6,3 Monate; HR [95%-KI]: 0,62 [0,41; 0,94];  $p=0,246$ ) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Reck et al., 2014a). Insgesamt waren die Nebenwirkungen von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel gut kontrollierbar (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Reck et al., 2014a).

Nintedanib in Kombination mit Docetaxel stellt eine wirksame und sichere Behandlungsoption für NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie dar.

Mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate auf 12,6 Monate ist mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel als Therapieoption für Adenokarzinom-Patienten ein relevanter Fortschritt in der Zweitlinien-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC erreicht worden. Die Daten der LUME-Lung 1 Studie zum wichtigsten sekundären Endpunkt OS konnten erstmals seit fast 10 Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen. Für Patienten, deren bestes Ansprechen auf die Erstlinien-Chemotherapie ein Progress war, eröffnet die Nintedanib+Docetaxel Therapieoption aufgrund der vorliegenden Evidenz erstmals eine bessere Prognose.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

#### Zusammenfassung der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4

Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms sowie weitere epidemiologische Daten zu histologischen Subgruppen, Therapielinien und Vortherapien werden in Deutschland bisher nicht auf nationaler Ebene in einem klinischen Krebsregister (KKR) erfasst. Zur Bestimmung der Zielpopulation wurden verschiedene Quellen verwendet. Somit ist die verfügbare Datenlage sehr heterogen.

Die Zielpopulation beläuft sich auf 6.592 - 15.148 Patienten. Die Minimum- und Maximum-Werte wurden berechnet, um die heterogenen Datenlage zu berücksichtigen. Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich - analog zu Tabelle 3-2 – folgende Werte:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	beträchtlich	6.592 - 15.148

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Methodisches Vorgehen**

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ [Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2014]) wurden zunächst Schlüsselfragen sowie Kriterien zur Bestimmung der Zielpopulation gemäß der Zulassung für Nintedanib formuliert. Anhand dieser Schlüsselfragen und Kriterien (siehe Abschnitt 3.2.4) wurde die Strategie für eine Literaturrecherche und das Analyseverfahren bestimmt.

### *Schlüsselfragen*

- **Inzidenz** – Wie viele Patienten erkranken jährlich neu an einem Lungenkarzinom?
- **Sterbefälle** – Wie viele Patienten sterben jährlich an einem Lungenkarzinom?
- **Überleben** – Wie hoch ist die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Lungenkarzinom?
- **Prävalenz** – Wie viele Patienten leben aktuell mit der Diagnose Lungenkarzinom?

Zur Bestimmung der Anzahl der Neuerkrankungen bzw. der Inzidenz und der Sterbefälle des Lungenkarzinoms in Deutschland wird die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2002-2010 als Hauptquelle herangezogen (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)<sup>8</sup>.

### **Inzidenz**

Im Jahr 2010 erkrankten insgesamt 52.068 Menschen, 35.038 Männer und 17.030 Frauen, in Deutschland neu an einem Lungenkarzinom (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014). Die Neuerkrankungen entsprechen einer rohen Erkrankungsrate<sup>9</sup> von 63,7 pro 100.000 Personen. Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an und liegt bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Die rohe Erkrankungsrate bei Männern hat im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 von 82,9 auf 87,4 pro 100.000 Männer zugenommen; bei Frauen konnte im gleichen Zeitraum ein stärkerer Anstieg von 30,6 auf 40,9 pro 100.000 Frauen beobachtet werden (Tabelle 3-C) (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).

---

<sup>8</sup> Die Inzidenzen bei Personen unter 20 Jahren liegen im betrachteten Zeitraum von 2002-2010 bei nur insgesamt 100 Patienten und machen somit nur 0,02% aller erfassten Patienten aus. Aus diesem Grund und da eine gesonderte Betrachtung von 18-19 Jährigen nicht möglich war (das RKI bildet Altersgruppen die immer 5 Jahrgänge umfassen), wurden minderjährige Patienten nicht aus der Betrachtung ausgeschlossen. Bei der Darstellung der Mortalität wurde ebenso verfahren. Im betrachteten Zeitraum verstarben nur insgesamt 66 der Patienten unter 20 Jahre – dies entspricht 0,02% aller verstorbenen Patienten.

<sup>9</sup> Die rohe Erkrankungsrate berechnet sich, indem die Inzidenz durch die Gesamtzahl aller Frauen bzw. Männer der jeweiligen Wohnbevölkerung Deutschlands geteilt wird. Sie ist nicht Europa-alterstandardisiert wie die altersstandardisierte Erkrankungsrate und bildet deshalb die Realität in Deutschland etwas besser ab (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

Tabelle 3-C: Anzahl Neuerkrankungen und rohe Erkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland

Variable	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Neuerkrankungen (n)	46.315	46.784	47.764	48.859	50.072	50.233	51.100	52.050	<b>52.068</b>
Rohe Rate pro 100.000	56,2	56,7	57,9	59,2	60,8	61,1	62,2	63,6	<b>63,7</b>
Frauen (n)	12.911	13.029	13.683	14.395	15.032	15.710	15.930	16.548	<b>17.030</b>
Rohe Rate pro 100.000	30,6	30,9	32,5	34,2	35,7	37,4	38,0	39,6	<b>40,9</b>
Alter <60	11,3	11,8	12,1	12,5	13,1	13,8	14,2	14,3	14,6
Alter 60-64	52,7	63,3	66,6	71,9	78,9	88,6	90,9	94,7	96,4
Alter 65-69	80,2	70,6	78,7	82,8	86,6	90,2	94,0	105,1	114,1
Alter 70-74	92,3	95,8	100,2	94,4	100,7	91,9	99,2	101,5	104,9
Alter 75-79	104,3	100,0	103,9	112,5	111,3	121,9	117,7	121,2	113,7
Alter 80-84	98,5	93,6	99,5	111,2	109,3	108,9	112,1	106,2	116,0
Alter 85+	87,2	76,4	72,4	81,5	90,0	99,8	84,1	93,3	91,5
Männer (n)	33.404	33.755	34.081	34.464	35.040	34.523	35.170	35.502	<b>35.038</b>
Rohe Rate pro 100.000	82,9	83,7	84,5	85,4	86,9	85,7	87,4	88,5	<b>87,4</b>
Alter <60	21,7	21,3	21,8	21,7	21,8	21,9	22,5	22,4	22,1
Alter 60-64	199,3	214,1	209,5	206,3	211,1	204,7	204,8	197,9	190,7
Alter 65-69	297,5	284,2	278,3	282,2	277,2	275,8	281,6	286,0	282,3
Alter 70-74	436,1	402,0	381,0	372,2	364,1	342,0	334,6	335,1	323,8
Alter 75-79	420,8	435,5	451,3	450,4	452,2	432,1	431,9	412,7	394,1
Alter 80-84	416,4	447,1	417,3	422,1	419,8	424,1	428,1	423,2	397,9
Alter 85+	314,5	294,6	322,7	301,5	363,9	305,5	291,5	322,6	339,3

Quelle: (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)

Nach der Prognose für das Jahr 2014 geht das RKI von einem Anstieg der Neuerkrankungen (n=55.600) aus (Tabelle 3-D) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

Tabelle 3-D: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen und Neuerkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland, 2014

	Männer	Frauen	Gesamt
Prognose 2014			
Neuerkrankungen (n)	36.000	19.600	55.600
Neuerkrankungsrate pro 100.000	90,6	47,6	68,7 <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Eigene Berechnung unter Verwendung der Zahlen des RKIs zu Neuerkrankungen bei Männern und Frauen: Angenommen wurden hier eine Gesamtbevölkerung von $19.600 / (47,6 / 100.000) = 41.176.470$ Frauen und $36.000 / (90,6 / 100.000) = 39.735.099$ Männern.			

Quelle: (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013)

### Sterbefälle

Für das Jahr 2010 sind 43.008 Sterbefälle (29.381 Männer und 13.627 Frauen) aufgrund eines Lungenkarzinoms gemeldet worden (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014). Bei den Sterbefällen ist das Lungenkarzinom mit 20,0% aller Sterbefälle die häufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland (International Agency

for Research in Cancer, 2014). Die rohen Sterberaten steigen mit dem Alter und sind bei Männern mehr als doppelt so hoch wie bei Frauen. Zwischen 2002 und 2010 hat die rohe Sterberate bei Männern leicht von 71,3 zu 73,3 pro 100.000 Männer zugenommen, während sie bei Frauen von 24,6 auf 32,7 pro 100.000 Frauen stärker angestiegen ist (Tabelle 3-E) (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).

Tabelle 3-E: Anzahl Sterbefälle und rohe Sterberaten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland

Variable	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Sterbefälle (n)	39.132	39.323	39.846	40.681	40.771	41.522	42.346	42.261	<b>43.008</b>
Rohe Rate pro 100.000	47,4	47,7	48,3	49,3	49,5	50,5	51,6	51,6	<b>52,6</b>
Frauen (n)	10.390	10.646	11.026	11.701	11.873	12.379	12.841	13.103	<b>13.627</b>
Rohe Rate pro 100.000	24,6	25,2	26,2	27,8	28,2	29,5	30,7	31,4	32,7
Alter <60	7,6	7,7	8,0	8,8	8,8	9,0	9,7	9,5	9,6
Alter 60-64	42,0	44,2	50,4	52,3	59,6	62,8	64,3	66,2	70,6
Alter 65-69	56,2	54,3	57,2	59,9	61,5	66,1	70,4	79,1	81,1
Alter 70-74	78,5	83,3	78,3	78,5	76,8	77,0	79,6	77,9	80,7
Alter 75-79	89,7	90,3	94,4	99,7	100,8	99,7	104,7	100,8	104,6
Alter 80-84	100,3	100,4	99,7	106,3	100,8	112,5	107,6	110,9	118,9
Alter 85+	88,5	91,7	92,6	95,8	99,1	102,8	102,1	105,9	106,5
Männer (n)	28.742	28.677	28.820	28.980	28.898	29.143	29.505	29.158	<b>29.381</b>
Rohe Rate pro 100.000	71,3	71,1	71,4	71,8	71,7	72,3	73,3	72,7	73,3
Alter <60	16,3	16,3	15,7	15,6	16,5	16,-0	16,1	16,1	15,8
Alter 60-64	167,4	163,0	163,8	161,1	160,8	155,2	157,7	150,5	142,6
Alter 65-69	249,4	236,9	233,2	227,3	217,2	224,1	223,0	219,5	221,6
Alter 70-74	361,3	356,4	339,5	321,3	303,7	287,0	286,2	275,9	269,6
Alter 75-79	411,6	404,8	412,5	412,7	395,6	403,9	392,8	369,7	361,9
Alter 80-84	439,3	428,3	427,4	445,3	421,0	429,0	424,5	419,9	423,0
Alter 85+	359,8	342,0	321,5	321,9	351,3	347,0	352,4	335,9	359,5

Quelle: (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)

## Überleben

Die absolute<sup>10</sup> 5-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom für 2009-2010 liegt in Deutschland für Männer bei 14,0% (Minimum-Maximum: 12,0%-16,0%) und für Frauen bei 19,0% (Minimum-Maximum 16,0%-25,0%) und zeigt demnach eine ungünstige Prognose (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

<sup>10</sup> Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten stellen dagegen die krebbsbedingte Sterblichkeit dar, indem das Überleben der Krebspatienten dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gegenübergestellt wird (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

## Prävalenz

Im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz<sup>11</sup> ist das Lungenkarzinom in Deutschland an fünfhäufigster Stelle mit einem Anteil von 4,0% aller Krebserkrankungen vertreten (International Agency for Research in Cancer, 2014). Dieser niedrige Anteil an der 5-Jahres-Prävalenz liegt an der ungünstigen Prognose des Lungenkarzinoms (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013). Das RKI ermittelte für das Jahr 2010 eine Prävalenz von 76.164 Patienten (49.031 Männer und 27.133 Frauen) (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

## Vorgehen zur Inzidenzschätzung des Lungenkarzinoms für 2011-2020

Zur Darstellung der wesentlichen, zu erwartenden Änderungen hinsichtlich der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre wurde folgendermaßen vorgegangen:

- a. Für die alters- und geschlechtsspezifischen rohen Erkrankungsdaten der Jahre 2011 bis 2020<sup>12</sup> wurde vereinfacht der Wert aus 2010 als konstant fortgeschrieben.<sup>13</sup>
- b. Die unter a) beschriebenen konstanten rohen Erkrankungsdaten wurden daraufhin mit der vom statistischen Bundesamt prognostizierten Personenanzahl der Bevölkerungsgruppe des entsprechenden Alters und Geschlechts multipliziert.
- c. Anschließend wurde die sich ergebende Personenanzahl durch 100.000 dividiert, um die Inzidenz analog der vom RKI verwendeten Methode darzustellen.

---

<sup>11</sup> Das RKI beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz als die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an Krebs erkrankt sind (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

<sup>12</sup> Gefordert ist die Darstellung der erwarteten Inzidenzen der nächsten 5 Jahre. Um jedoch die Prävalenzen der nächsten Jahre berechnen zu können, werden auch die Inzidenzen der Jahre ab 2010 benötigt, die jedoch noch nicht vom RKI veröffentlicht wurden.

<sup>13</sup> Wenn man Tabelle 3-C sowie Tabelle 3-D betrachtet, scheint dieses Vorgehen auf den ersten Blick nicht plausibel, da die Prognosen der rohen Erkrankungsdaten sowohl bei Männern als auch bei Frauen ansteigen. Da jedoch die RKI-Prognose der altersstandardisierten Erkrankungsrate der Männer abfällt (60,7 [2010] auf 57,8 [2014]) und die der Frauen in ähnlichem Maße ansteigt (26,5 [2010] auf 29,2 [2014]) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013), wird davon ausgegangen, dass die altersstandardisierte Erkrankungsrate über beide Geschlechter etwa konstant sein wird. Die Alterung der Gesellschaft, die sich in einer Steigerung der rohen Erkrankungsrate auswirkt, wird bereits in Schritt b) („Berücksichtigung der prognostizierten Personengröße der Alter und Geschlecht entsprechenden Bevölkerungsgruppe“) berücksichtigt. Dies wird bestätigt durch den nur leichten Anstieg der Gesamtinzidenz von Inzidenz<sub>RKI\_2010</sub> = 52.068 auf Inzidenz<sub>RKI\_2014</sub> = 55.600 (+ 6,8%). Die Zunahme der Inzidenz<sub>BI\_2010</sub> auf Inzidenz<sub>BI\_2014</sub> = 54.384 fällt mit 4,4% etwas geringer aber in etwa ähnlich aus.

Die Inzidenz der Gesamtbevölkerung pro Jahr ergibt sich aus der Summe dieser alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen des jeweiligen Jahres. Trotz als konstant angenommener, altersspezifischer Inzidenzraten nimmt die geschätzte Inzidenz des Lungenkarzinoms in der Gesamtbevölkerung aufgrund demografischer Verschiebungen in den Altersgruppen zu.

Mit dieser Methode lässt sich eine Inzidenz für das Jahr 2014 ermitteln, die mit 97,81%<sup>14</sup> der vom RKI prognostizierten Zahl leicht geringer ausfällt (Inzidenz<sub>BI\_2014</sub> = 54.384; Inzidenz<sub>RKI\_2014</sub> = 55.600). Das vom RKI verwendete Model zur Inzidenzschätzung basiert auf komplexeren Informationen und Daten und resultiert in einer höheren geschätzten Inzidenz. Daher wird die von BI ermittelte Inzidenz als Untergrenze und die vom RKI bestimmte Inzidenz als Obergrenze definiert. Da das RKI keine Prognose der Inzidenzen über das Jahr 2014 hinaus angibt, wird die oben beschriebene Abweichung zur RKI-Prognose von 2014 (Inzidenz<sub>BI</sub> entspricht 97,81% Inzidenz<sub>RKI</sub>) auch für die Folgejahre 2015-2020 als konstant angenommen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 3-F beschrieben.

### Vorgehen zur Prävalenzschätzung des Lungenkarzinoms für 2014-2020

Die geschätzte Prävalenz für die Jahre 2014-2020 wurde unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Inzidenz-Schätzung und der Überlebensraten von 2009-2010 hochgerechnet. Es wurde wie folgt vorgegangen:

- a. Die geschlechtsspezifischen Perioden-Überlebensraten<sup>15</sup> von 2009-2010 werden für die Folgejahre vereinfacht als konstant angenommen (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).
- b. Anschließend wurden die prognostizierten Inzidenzen der jeweils 5 zurückliegenden Jahre (2010-2014) mit der entsprechenden Perioden-Überlebensrate multipliziert.
  - Bis 2010 wurden die beim RKI verfügbaren Inzidenzen verwendet, ab 2011 die prognostizierten Inzidenzen von BI.
  - So lässt sich für 2010 eine von BI geschätzte 5-Jahres-Prävalenz ermitteln, die mit 86,25% geringer als die Prävalenz des RKI für 2010 ausfällt (5-Jahres-Prävalenz<sub>BI\_2010</sub> = 65.695; 5-Jahres-Prävalenz<sub>RKI\_2010</sub> = 76.164) – diese wird als Minimum angenommen. Analog zum Vorgehen bei der Inzidenzschätzung wird die 5-Jahres-Prävalenz des RKI ab 2010 mit konstantem Abstand von 13,75% zur von BI vereinfacht berechneten 5-Jahres-Prävalenz fortgeschrieben und als Maximum angenommen.

---

<sup>14</sup> Im Folgenden wird zur Vereinfachung des prognostischen Modells die Inzidenz der Gesamtbevölkerung betrachtet. Ein Inzidenz-Unterschied zwischen den Geschlechtern wird nicht separat dargestellt.

<sup>15</sup> Die Perioden umfassen Zeiträume von 1 – 5 Jahren, so dass sich fünf Raten von 1- bis 5-Jahres-Überleben ergeben.

Beispielhaft wird nachfolgend die Berechnung für die angenommene untere Prävalenzgrenze (5-Jahres-Prävalenz<sub>2014\_Min</sub>) und die obere Prävalenzgrenze von 2014 (5-Jahres-Prävalenz<sub>2014\_Max</sub>) dargestellt, die aus den Daten der weiblichen (W) und männlichen (M) Patienten entwickelt werden:

$$\begin{aligned}
 & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{2014\_Min} && [68.561] \\
 = & \text{Inzidenz}_{BI\_2014\_W} \times \text{1-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_W} && [17.407 \times 49\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2013\_W} \times \text{2-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_W} && [17.295 \times 32\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2012\_W} \times \text{3-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_W} && [17.204 \times 25\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2011\_W} \times \text{4-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_W} && [17.114 \times 22\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{RKI\_2010\_W} \times \text{5-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_W} && [17.030 \times 19\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2014\_M} \times \text{1-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_M} && [36.977 \times 43\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2013\_M} \times \text{2-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_M} && [36.481 \times 26\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2012\_M} \times \text{3-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_M} && [36.042 \times 20\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2011\_M} \times \text{4-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_M} && [35.603 \times 16\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{RKI\_2010\_M} \times \text{5-Jahres-Überlebensraten}_{RKI\_2010\_M} && [35.038 \times 14\%] \\
 \\
 & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI\_2014\_Max} && [79.491] \\
 = & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI\_2014\_Min} / (100\% - 13,75\%) && [68.561 / (100\% - 13,75\%)]
 \end{aligned}$$

Quelle: (Statistisches Bundesamt, 2009; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)

Die Entwicklung der geschätzten Inzidenzen und der geschätzten Prävalenzen des Lungenkarzinoms in Deutschland in den nächsten 5 Jahren ist in Tabelle 3-F aufgezeigt.

Tabelle 3-F: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland von 2014-2020 – Minimum und Maximum

Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
2014	54.384 - 55.600	68.561 - 79.491
2015	54.972 - 56.203	69.282 - 80.327
2016	55.560 - 56.804	69.999 - 81.158
2017	56.112 - 57.368	70.711 - 81.984
2018	56.689 - 57.958	71.435 - 82.824
2019	57.297 - 58.580	72.170 - 83.676
2020	57.860 - 59.156	72.894 - 84.515

Quelle: (Statistisches Bundesamt, 2009; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-1: 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)
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a])	7.621 - 17.512	6.592 - 15.148

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

#### Kriterien zur Ableitung der Zielpopulation

Durch die Zulassung von Nintedanib ergeben sich Kriterien, die definierte Voraussetzungen an die Patienten in der Zielpopulation stellen:

- **NSCLC** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtpopulation des Lungenkarzinoms?
- **Zweitlinien-Therapie** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit palliativer Zweitlinien-Therapie?
- **Adenokarzinom** – Wie hoch ist der Anteil der unterschiedlichen histologischen Subtypen in der palliativen Zweitlinientherapie?

- **Vorherige Erstlinien-Chemotherapie** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die zuvor mit einer Erstlinien-Chemotherapie behandelt wurden?
- **Eignung für eine weitere Chemotherapie** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die für eine weitere Chemotherapie geeignet sind?
- **GKV-Patienten** – Wie viele Patienten sind in einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert?

Die zu bestimmenden Variablen wurden anhand der Ergebnisse einer Literaturrecherche geschätzt bzw. berechnet.

### ***Epidemiologische Daten***

Da Daten zu den geschilderten Kriterien in Deutschland bisher nicht auf nationaler Ebene in einem klinischen Krebsregister (KKR) erhoben wurden, muss die Bestimmung bzw. die Abschätzung der Zielpopulation aus anderen vorhandenen Daten und Studien abgeleitet werden. Somit werden in der nachfolgenden Beschreibung der epidemiologischen Datenlage für die Zielpopulation verschiedene Quellen verwendet. Die Informationsbeschaffung erfolgte analog zur Literaturrecherche von Schmidt et al. (Schmidt et al., 2013).

Nach Bestimmung aller Variablen erfolgt die Berechnung der Zielpopulation wie in Abbildung 3-1 dargestellt. Dazu wird erst die Anzahl der Patienten mit jedwedem Bronchialkarzinom berechnet, von der entsprechend der recherchierten Informationen die Anteile der Patienten, die die Kriterien zur Ableitung der Zielpopulation nicht erfüllen, in verschiedenen Stufen abgezogen werden.

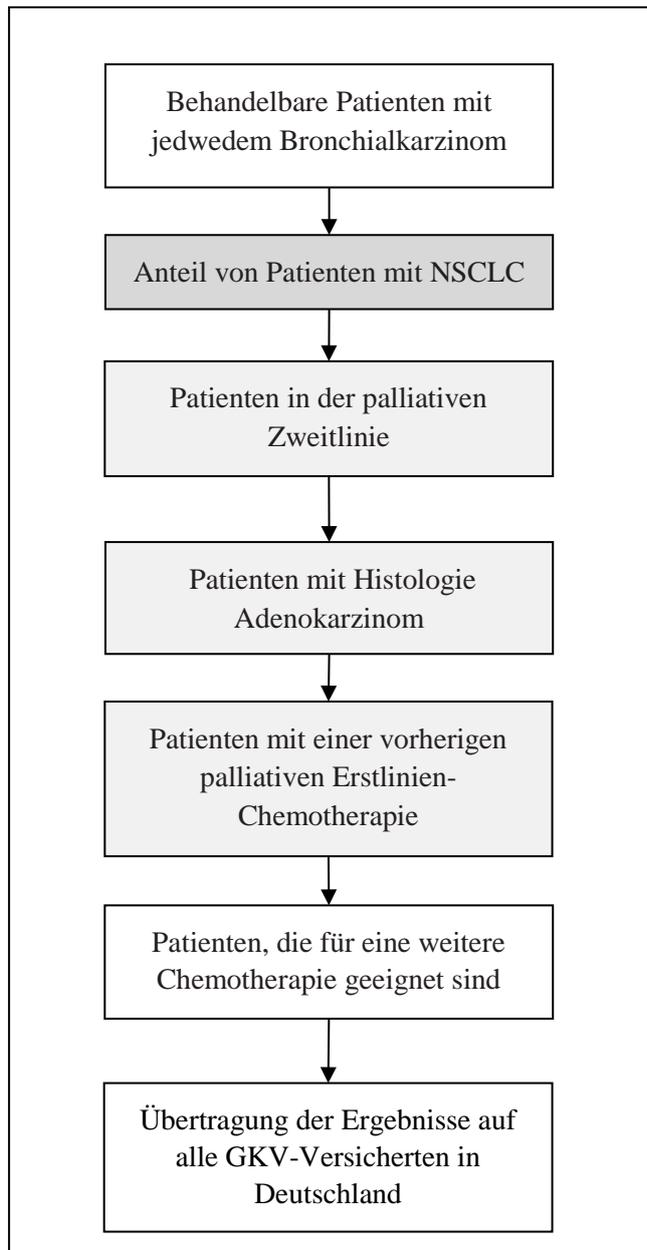


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

### ***Vorgehen zur Schätzung der Zielpopulation***

Zur Schätzung der Zielpopulation für 2015 werden zunächst die in Tabelle 3-F dargestellten Spannen der Prävalenz für 2014 und der Inzidenz für 2015 als Grundlage herangezogen. Über die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz sind die Patienten erfasst, die innerhalb der fünf Jahre zuvor, also zwischen 2010 und 2014, neu an Lungenkrebs erkrankt sind und am Stichtag (hier: 31.12.2014) noch leben (Definition des RKI [Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013]) und in 2015 behandelt werden könnten. Die geschätzte Inzidenz für 2015 beschreibt die Patienten, die hypothetisch in 2015 neu an Lungenkrebs erkranken werden und ebenfalls behandelt werden könnten. Aus der

Summe der jeweiligen Prävalenz- und Inzidenz-Minima und -Maxima ergibt sich eine untere Grenze (Population\_Lungenkrebs\_2015\_Min) und eine obere Grenze (Population\_Lungenkrebs\_2015\_Max). Diese berechnen sich wie folgt:

$$\begin{aligned}
 & \text{Population\_Lungenkrebs}_{2015\_Min} && [123.533] \\
 = & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI\_2014\_Min} && [68.561] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2015\_Min} && [54.972] \\
 \\ 
 & \text{Population\_Lungenkrebs}_{2015\_Max} && [135.694] \\
 = & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI\_2014\_Max} && [79.491] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI\_2015\_Max} && [56.203]
 \end{aligned}$$

Die in 2015 geschätzt zu behandelnden Patienten sind in Tabelle 3-G dargestellt.

Tabelle 3-G: Alle Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2015 schätzungsweise behandelt werden

	Minimum	Maximum
Lungenkarzinom	123.533	135.694

Nicht alle der in Tabelle 3-G dargestellten Patienten können gemäß Zulassung mit Nintedanib behandelt werden. Deshalb werden im Folgenden die Anteile der Patienten quantifiziert, die innerhalb des Anwendungsgebiets von Nintedanib eine Behandlung erhalten können.

Es wurden nur Referenzen zu epidemiologischen Daten aus Deutschland herangezogen. Die relevanten epidemiologischen Daten je Referenz werden tabellarisch dargestellt und darauf basierend die Minimum- und Maximum-Werte je Variable in einer weiteren Tabelle zusammengefasst, um die Unsicherheit der Quellen über die sich ergebenden Spannen abzubilden. Abweichungen werden nachfolgend erklärt und begründet.

### Betrachtung der Patienten mit Lungenkarzinom im Hinblick auf die Tumorhistologie

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit NSCLC an Lungenkarzinomen wurden Registeranalysen herangezogen. Die Analyse der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) ist die umfassendste Auswertung deutscher KKR. Die Daten für diese Auswertung stammen aus 33 KKR aus 10 Bundesländern. Die aktuelle Auswertung erfasst 13.911 Männer und 6.210 Frauen mit Lungenkarzinom für das Jahr 2010. Diese Stichprobe entspricht etwa 39% der jährlichen Neuerkrankungen (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014). Zum Vergleich wurden die Daten des Tumorregisters München (TRM) sowie die Registeranalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) der Firma iOMEDICO analysiert (Tessen, 2014a; Tumorregister München, 2014b).

Das Lungenkarzinom wird allgemein in zwei histologische Hauptgruppen/-typen eingeteilt: Das SCLC und das NSCLC. Der Anteil der Patienten mit NSCLC liegt bei den drei deutschen Registeranalysen zwischen 80,3% und 82,0% (Tabelle 3-I).

Tabelle 3-H: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit NSCLC
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
ADT/KoQk, 2014 (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2002-2011)	20.121*	Lungenkarzinom	82,0% <sup>#</sup>
TLK 2014 (Tessen, 2014a)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	2.315	Lungenkarzinom	80,3%
TRM, 2014 (Tumorregister München, 2014b; Tumorregister München, 2014c)	Deutschland	Registeranalyse (1998-2012)	21.629	Lungenkarzinom	80,4%
ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom; TRM: Tumorregister München * Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2010. Das Register hat ab dem Jahr 2002 Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ausgewertet. Somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die noch in Behandlung und damit Teil des Registers sind. <sup>#</sup> Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $100\% - [\text{Anzahl der Patienten mit SCLC (n=28.439)} / \text{Gesamtzahl aller Patienten (n=158.179)}] = 82,0\%$ .					

Tabelle 3-I: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom – Minimum und Maximum

Histologie	Anteil der NSCLC-Patienten an Lungenkarzinomen	
	Minimum	Maximum
NSCLC	80,3%	82,0%

Quellen: (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; Tessen, 2014a; Tumorregister München, 2014b; Tumorregister München, 2014c)

### Betrachtung der Patienten mit NSCLC im Hinblick auf die Therapielinie

In Tabelle 3-J ist der Anteil der Patienten mit NSCLC angegeben, die eine palliative Zweitlinien-Therapie erhalten könnten. Diese Daten sind einer Registeranalyse (Tessen, 2014a), einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie (NIS) (Zietemann und Duell, 2011) und einer Marktforschungsstudie (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b) entnommen.

Die Patienten, die in der Publikation der NIS von Zietemann und Duell (Zietemann und Duell, 2011) beschrieben werden, haben eine palliative, medikamentöse Therapie erhalten. Es bleibt allerdings unklar, ob auch Patienten registriert wurden, die nicht für palliative, medikamentöse Therapie geeignet waren. Des Weiteren sind die anderen gefundenen Quellen aktueller. Deshalb werden die Ergebnisse von Zietemann und Duell zusätzlich dargestellt, gehen aber nicht in die Berechnung mit ein.

Der Referenzwert für die angegebenen Prozentangaben sind die behandelten NSCLC-Patienten, sodass der Anteil der Patienten in der palliativen Erstlinien-Therapie nicht notwendigerweise bei 100% liegt.

Der Anteil der Patienten mit NSCLC, die für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen, beträgt mindestens 25,3% und maximal 31,3% (Tabelle 3-J).

Tabelle 3-J: Anteil der Patienten in der Zweitlinie an Patienten mit NSCLC

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Therapielinie
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IPSOS, 2014 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b)	Deutschland	Marktforschungsstudie (2013-2014)	954	NSCLC	Erstlinien-Therapie: 65,7% Zweitlinien-Therapie: 25,3%
TLK, 2014 (Tessen, 2014a)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	1.858	NSCLC	Erstlinien-Therapie: 78,53% Zweitlinien-Therapie: 31,3%
<u>Zusätzlich dargestellte Daten</u>					
Zietemann und Duell, 2010 (Zietemann und Duell, 2011)	Deutschland	Prospektive NIS (2003 bis 2007)	406	NSCLC	Erstlinien-Therapie: 100% Zweitlinien-Therapie: 52,5%
NIS: Nicht-interventionelle Studie; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom					

Tabelle 3-K: Anteil der Patienten in der Zweitlinie an Patienten mit NSCLC – Minimum und Maximum

Therapielinie	Anteil der Patienten in der Zweitlinie	
	Minimum	Maximum
Zweitlinien-Therapie	25,3%	31,3%

Quellen: (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b; Tessen, 2014a)

### **Betrachtung der Patienten in der Zweitlinie im Hinblick auf histologische Subgruppen**

Das NSCLC kann nach den in Tabelle 3-L aufgeführten weiteren histologischen Subgruppen differenziert werden: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und andere/sonstige Karzinome. Entsprechend der Zulassung sind nur Patienten mit einem Adenokarzinom für eine Therapie mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel indiziert.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zur Bestimmung der Häufigkeit der histologischen Subgruppen sind in Tabelle 3-L dargestellt. Zwei der berücksichtigten Quellen erfüllen die sich aus der Zulassung von Nintedanib ergebende Bedingung „NSCLC in der Zweitlinien-Behandlung“ nicht und werden deshalb nur supportiv dargestellt (Boch et al., 2013; Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014). Der Anteil der Patienten mit Adenokarzinom dieser zusätzlich dargestellten Quellen ist niedriger, als der der in die Berechnung einbezogenen Quellen. Dies könnte darin begründet liegen, dass in der Zweitlinie möglicherweise der Anteil der Patienten mit einem Adenokarzinom aufgrund der besseren Prognose von Adenokarzinomen im Vergleich zu den restlichen Histologien erhöht ist.

Basierend auf einer Marktforschungsstudie (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b) und einer Analyse des TLK (Tessen, 2014a) zeigte sich, dass mindestens 61,2% der NSCLC-Patienten in der Zweitlinie an einem Adenokarzinom erkrankt sind. Das Maximum beträgt 65,1% (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b).

Tabelle 3-L: Anteil der Patienten mit Adenokarzinom an Patienten in der Zweitlinie

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Verteilung Histologie
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IPSOS, 2014 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b)	Deutschland	Marktforschungsstudie, (2013-2014)	241	NSCLC in der Zweitlinien-Behandlung	Plattenepithelkarzinom: 27,0% Adenokarzinom: 65,1% Sonstige/andere NSCLC: 7,9%
TLK, 2014 (Tessen, 2014a)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	581	NSCLC in der Zweitlinien-Behandlung	Plattenepithelkarzinom: 30,4% Adenokarzinom: 61,2% Großzelliges Karzinom: 3,3% Sonstige/andere NSCLC: 5,0%
<u>Zusätzlich dargestellte Daten</u>					
ADT/KoQk, 2014 (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2000-2011)	20.121*	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 35,0% Adenokarzinom: 37,3% Großzelliges Karzinom: 3,1% Sonstige/andere NSCLC: 24,5%
Boch et al., 2013 (Boch et al., 2013)	Deutschland	Prospektive Kohortenstudie	552	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 33,7% Adenokarzinom: 46,0% Großzelliges Karzinom: 14,3% Sonstige/andere NSCLC: 3,8%
<p>* Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2010. Das Register hat ab dem Jahr 2002 Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ausgewertet. Somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die noch in Behandlung und damit Teil des Registers sind.</p> <p>ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom</p>					

Tabelle 3-M: Anteil der Patienten mit Adenokarzinom an Patienten in der Zweitlinie – Minimum und Maximum

Histologie	Anteil der Patienten mit einem Adenokarzinom	
	Minimum	Maximum
Adenokarzinom	61,2%	65,1%

Quellen: (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b; Tessen, 2014a)

### Betrachtung der Adenokarzinom-Patienten in der Zweitlinie im Hinblick auf die vorherige palliative Erstlinien-Therapie

Zur Bestimmung der Patienten in der Zweitlinien-Therapie, die bereits eine palliative Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben, wird die Versorgungssituation betrachtet. Dazu werden die Daten von IPSOS und iOMEDICO (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a; Tessen, 2014b) verwendet. Diese ergeben, dass mindestens 69,2% bzw. höchstens 92,5% der Zweitlinien-Patienten mit NSCLC eine palliative Chemotherapie-Vorbehandlung erhalten haben.

Tabelle 3-N: Anteil der Patienten mit vorheriger palliativer Erstlinien-Chemotherapie an Adenokarzinom-Patienten in der Zweitlinie

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Verteilung Therapien
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IPSOS, 2014 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a)	Deutschland	Marktforschungsstudie (2013-2014)	124	NSCLC in der Erstlinie mit Adenokarzinom*	Erstlinien-Chemotherapie: 69,2% Erstlinien-Targeted therapy: 30,8%
TLK, 2014 (Tessen, 2014b)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	352	NSCLC in der Zweitlinien-Behandlung mit Adenokarzinom	Erstlinien-Chemotherapie: 92,5% Erstlinien-Targeted therapy: 7,5%
<p>* Die nicht-longitudinale IPSOS-Studie beschreibt den Anteil der Patienten der Erstlinie, die eine palliative Erstlinien-Chemotherapie bekommen haben (Perspektive Erstlinie), nicht die Patienten, die sich in der Zweitlinie befinden und zuvor eine palliative Erstlinien-Chemotherapie bekommen haben (Perspektive Zweitlinie). Da die Ergebnisse zu diesen beiden Perspektiven bei Tessen mit 92,6% (Perspektive Erstlinie) versus 92,5% (Perspektive Zweitlinie) nicht substantiell variieren (Tessen, 2014b), wird vereinfacht angenommen, dass die Art der Perspektive auch bei IPSOS zu vernachlässigen ist.</p> <p>NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom</p>					

Tabelle 3-O: Anteil der Patienten mit vorheriger Erstlinien-Chemotherapie an Adenokarzinom-Patienten in der Zweitlinie – Minimum und Maximum

Therapielinie	Anteil der Patienten mit Erstlinien-Chemotherapie	
	Minimum	Maximum
Vorherige Erstlinien-Therapie	69,2%	92,5%

Quellen: (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a; Tessen, 2014b)

### **Betrachtung der Adenokarzinom-Patienten, die nach Erstlinien-Chemotherapie für eine weitere Chemotherapie geeignet sind**

Für eine Kombinationstherapie von Nintedanib und Docetaxel ist zunächst Voraussetzung, dass die zu behandelnden Patienten für eine weitere Chemotherapie geeignet sind.

Zur Ermittlung des Patientenkollektivs, das für eine Zweitlinien-Chemotherapie geeignet ist, wurde der Anteil der Patienten betrachtet, der in der Versorgungsrealität in der Zweitlinie mit einer Chemotherapie behandelt werden kann. Um diese detaillierten Informationen zu erhalten, wurden wiederum die Quellen von IPSOS und iOMEDICO verwendet (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a; Tessen, 2014b).

Da die Anzahl der Patienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurde, bei iOMEDICO mit 83,5% (Tessen, 2014b) sehr hoch ist, wird davon ausgegangen, dass dieser Anteil eine valide Obergrenze darstellt. Es ist nicht anzunehmen, dass alle Patienten nach einer Erstlinien-Chemotherapie für eine erneute Therapie mit Chemotherapeutika zur Verfügung stehen. Die Untergrenze liegt bei 71,7% (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a).

Tabelle 3-P: Anteil der Patienten, die für eine weitere Chemotherapie geeignet sind, an den Zweitlinien-Adenokarzinom-Patienten mit vorheriger Erstlinien-Chemotherapie

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Verteilung Therapien
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IPSOS, 2014 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a)	Deutschland	Marktforschungsstudie, (2013-2014)	124	NSCLC in der Zweitlinien-Behandlung mit Adenokarzinom	Für weitere Chemotherapie geeignet: 71,7% Für weitere Chemotherapie ungeeignet: 28,3%
TLK, 2014 (Tessen, 2014b)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	294	NSCLC in der Zweitlinien-Behandlung mit Adenokarzinom und Erstlinien-Chemotherapie	Für weitere Chemotherapie geeignet: 83,5% Für weitere Chemotherapie ungeeignet: 16,5%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom					

Tabelle 3-Q: Anteil der Patienten, die für eine weitere Chemotherapie geeignet sind, an den Zweitlinien-Adenokarzinom-Patienten mit vorheriger Erstlinien-Chemotherapie – Minimum und Maximum

Therapielinie	Anteil der Patienten mit vorheriger Erstlinien-Chemotherapie	
	Minimum	Maximum
<b>Für weitere Chemotherapie geeignet</b>	71,7%	83,5%

Quellen: (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a; Tessen, 2014b)

### Anteil der GKV-Patienten

Die Anzahl der GKV-Versicherten und der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2012 sind in Tabelle 3-R dargestellt.

Tabelle 3-R: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland

	<b>2012</b>
Gesamtbevölkerung in Deutschland	80.493.000
GKV-Versicherte	69.637.000
Anteil GKV-Versicherte	86,5%
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Quelle: Bevölkerung, (Statistisches Bundesamt, 2014);  
GKV-Daten, (Bundesministerium für Gesundheit, 2012)

### **Herleitung der Zielpopulation**

In Tabelle 3-S werden alle bislang zusammengetragenen Erkenntnisse zusammengeführt und die zu erwartende Größe der Zielpopulation ermittelt. Hierzu wird von der Spanne aller Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2015 behandelt werden könnten, ausgegangen (siehe Tabelle 3-G). Es werden auf jeder Stufe die jeweiligen Anteile der Kriterien zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen und mit dem sich ergebenden Minimum bzw. Maximum der Vorstufe multipliziert.

Tabelle 3-S: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen und der errechneten Subpopulationen für das Jahr 2014

Variable/Population	Anteile (Minimum und Maximum in %)	Anzahl der Patienten (Minimum und Maximum)	Anteil/ Kommentar/ Referenz
<b>1.) 2014 in Deutschland behandelbare Patienten mit jedwedem Bronchialkarzinom</b>		<b>123.533 - 135.694</b>	Hochrechnung für das Jahr 2014 berechnet auf Basis der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz (Eigene Berechnungen)
<b>2.) Anteil von 1.) – NSCLC</b>	80,3% - 82,0%	99.197 - 111.269	(Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; Tessen, 2014a; Tumorregister München, 2014b; Tumorregister München, 2014c)
<b>3.) Anteil von 2.) – Zweitlinien-Therapie</b>	25,3% - 31,3%	25.097 - 34.827	(Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b; Tessen, 2014a)
<b>4.) Anteil von 3.) – Histologie Adenokarzinom</b>	61,2% - 65,1%	15.359 - 22.673	(Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014b; Tessen, 2014a)
<b>5.) Anteil von 4.) – mit Erstlinien-Chemotherapie</b>	69,2% - 92,5%	10.629 - 20.972	(Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a; Tessen, 2014b)
<b>6.) Anteil von 5.) Patienten, die für eine Chemotherapie geeignet sind</b>	71,7% - 83,5%	7.621 - 17.512	(Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014a; Tessen, 2014b)
<b>7.) Anteil von 6.) GKV-Zielpopulation,</b>	<b>86,5%</b>	6.592 - 15.148	(Bundesministerium für Gesundheit, 2012)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)			

Somit ergibt sich für alle in Deutschland diagnostizierten Lungenkrebspatienten, die gemäß Zulassung von Nintedanib in Frage kommen, eine Spanne von geschätzten 6.592 - 15.148 Patienten.

Daraus ergibt sich die in Tabelle 3-T dargestellte Patientenanzahl in der GKV-Zielpopulation.

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

	Minimum	Maximum
<b>GKV- Zielpopulation</b>	6.592	15.148
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	beträchtlich	6.592 - 15.148
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Aus der klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, DCR und Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen resultiert nach der Anforderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für alle Patienten der Zielpopulation ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Nintedanib.

Deshalb entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl aller Patienten der Zielpopulation von Nintedanib.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

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

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

### **Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Für die Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.1 wurde überwiegend die aktuell und für Deutschland gültige S-3 Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Goeckenjan et al., 2010) herangezogen. Des Weiteren wurde für Abschnitt 3.2.1 und für Abschnitt 3.2.2 Sekundärliteratur sowie Fachliteratur aus relevanten Dokumenten wie z. B. dem Clinical Overview und der Studienpublikation der LUME-Lung 1 Studie (Reck et al., 2014a) verwendet.

### **Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4**

Für die Literaturrecherche zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms in Abschnitt 3.2.3 sowie insbesondere der Subpopulationen in Deutschland in Abschnitt 3.2.4 wurde analog der Methode, welche im Nutzenbewertungsdossier von Afatinib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a) beschrieben ist, vorgegangen. Dafür wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur als auch Daten der Krebsregister, veröffentlichter und weiterer zur Verfügung stehender Berichte analysiert. Alle Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Lungenkarzinoms bewertet.

Für die Identifikation von Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des RKI (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014) sowie der International Agency for Research in Cancer (International Agency for Research in Cancer, 2014) konsultiert.

### 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] Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren & Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. 2014. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. Verfügbar: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge\\_vortrag\\_drmerk\\_%2021022014.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [2] Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., et al. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*, 3(4).
- [3] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Afatinib (Giotrif®). Modul 3 A - EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Stand: 14.11.2013). Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-401/2013-11-14\\_Modul3A\\_Afatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-401/2013-11-14_Modul3A_Afatinib.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Clinical Trial Report (Final OS Analysis): Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy (LUME-Lung 1). Document Number: U13-1504-01. (Data on file) 26.08.2013.
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014a. Fachinformation Vargatef® 100 mg/150 mg Weichkapseln (Nintedanib). Stand: November 2014.
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014b. Schätzung der Inzidenzen (2011-2020) und 5-Jahres-Prävalenzen (2010-2020) des Lungenkarzinoms in Deutschland. (Data on file) 23.10.2014.
- [7] Bottsford-Miller, J. N., Coleman, R. L. & Sood, A. K. 2012. Resistance and escape from antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies. *J Clin Oncol*, 30(32), 4026-34.
- [8] Bundesministerium für Gesundheit. 2012. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: September 2012. Verfügbar: <http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen>

- Daten/Kennzahlen und Faustformeln GKV 2001-2012 120903.pdf [Aufgerufen am 04.12.2014].
- [9] Cancer Genome Atlas Research Network 2012. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*, 489(7417), 519-25.
- [10] Cappuzzo, F., Ciuleanu, T., Stelmakh, L., et al. 2010. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 11(6), 521-9.
- [11] Carmeliet, P. & Jain, R. K. 2011. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473(7347), 298-307.
- [12] Chang, A., Parikh, P., Thongprasert, S., et al. 2006. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol*, 1(8), 847-55.
- [13] Ciuleanu, T., Brodowicz, T., Zielinski, C., et al. 2009. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*, 374(9699), 1432-40.
- [14] Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicens, S., et al. 2012. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 13(3), 300-8.
- [15] Crino, L. & Metro, G. 2014. Therapeutic options targeting angiogenesis in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*, 23(131), 79-91.
- [16] Dempke, W. C., Suto, T. & Reck, M. 2010. Targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 67, 257-74.
- [17] Detterbeck, F. C., Boffa, D. J. & Tanoue, L. T. 2009. The new lung cancer staging system. *Chest*, 136, 260-71.
- [18] Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. 2014. ICD-10-WHO Version 2013- Kapitel II Neubildungen (C00-D48) [Online]. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamt12013/block-c30-c39.htm>. Zuletzt geändert am: 24.08.2012. [Aufgerufen am 17.11.2014].
- [19] Douillard, J.-Y., Shepherd, F. A., Hirsh, V., et al. 2010. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*, 28(5), 744-52.
- [20] Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., et al. 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2015. Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 31.10.2014].
- [21] Folkman, J. 1995. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med*, 333(26), 1757-63.
- [22] Fossella, F. V., DeVore, R., Kerr, R. N., et al. 2000. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol*, 18(12), 2354-62.
- [23] Gebbia, V., Galetta, D., Caruso, M., et al. 2003. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide+gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer*, 39(2), 179-89.

- [24] Girard, N. 2013. Antiangiogenic agents and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a clinical perspective. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13(10), 1193-206.
- [25] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [26] Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., et al. 2007. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2(8), 706-14.
- [27] Gridelli, C., Ardizzoni, A., Le Chevalier, T., et al. 2004. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*, 15, 419-26.
- [28] Griesinger, F., Eberhard, W., Früh, M., et al. 2012. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [29] Hanahan, D. & Weinberg, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-74.
- [30] Hanna, N., Shepherd, F. A., Fossella, F. V., et al. 2004. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 22(9), 1589-97.
- [31] Hecht, S. S. 1999. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91(14), 1194-210.
- [32] Heigener, D. F., Deppermann, K.-M., Sebastian, M., et al. 2011. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aktueller Algorithmus. *Onkologe*, 17, 679-683.
- [33] Herbst, R. S., Ansari, R., Bustin, F., et al. 2011. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 377(9780), 1846-54.
- [34] International Agency for Research in Cancer. 2014. GLOBOCAN 2012: Country Fact Stat - Germany. Verfügbar: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx#](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx#) [Aufgerufen am 18.11.2014].
- [35] Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team. 2014a. NSCLC Stage IIIb/IV Line 1/2 Adenocarcinoma Regimens (All Patients) - Germany. (Data on file) 11.08.2014.
- [36] Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team. 2014b. Ipsos EU Oncology Monitor, Germany. Marktforschungsstudie im Auftrag für Boehringer Ingelheim. Kommerzielle Marktforschungsstudie käuflich erwerbbar. NSCLC report, Q1 2014 MAT. (Data on file) 25.09.2014.
- [37] Jänne, P. A. & Johnson, B. E. 2006. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 12(14 Pt 2), 4416s-4420s.
- [38] Keating, G. M. 2014. Afatinib: a review of its use in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Drugs*, 74(2), 207-21.
- [39] Kris, M. G., Johnson, B. E., Kwiatkowski, D. J., et al. 2011. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). 2011 ASCO Annual Meeting. 2011. Abstract No. CRA7506. Verfügbar: <http://meetinglibrary.asco.org/content/81670-102> [Aufgerufen am 11.11.2014].

- [40] McCannon, J. & Temel, J. 2012. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*, 10(1), 1-9.
- [41] Miller, V. A., Hirsh, V., Cadranel, J., et al. 2012. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 13(5), 528-38.
- [42] Mok, T. S., Wu, Y.-L., Thongprasert, S., et al. 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361(10), 947-57.
- [43] Nair, A., Klusmann, M. J., Jogeessvaran, K. H., et al. 2011. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics*, 31, 215-38.
- [44] Ohe, Y., Ohashi, Y., Kubota, K., et al. 2007. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*, 18(2), 317-23.
- [45] Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., et al. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-55.
- [46] Pao, W., Miller, V., Zakowski, M., et al. 2004. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(36), 13306-11.
- [47] Pao, W. & Girard, N. 2011. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 12, 175-80.
- [48] Paz-Ares, L., de Marinis, F., Dediu, M., et al. 2012. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 13(3), 247-55.
- [49] Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P., et al. 2009. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, 27(8), 1227-34.
- [50] Reck, M., Kaiser, R., Mellemegaard, A., et al. 2014a. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 15(2), 143-55.
- [51] Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., et al. 2014b. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii27-iii39.
- [52] Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2013/krebs\\_in\\_deutschland\\_2013.pdf?blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [53] Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten. 2014. Datenbankabfrage Lunge (C33-C34) - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben. Datenstand: 10.12.2013. Verfügbar: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_form.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html) [Aufgerufen am 11.11.2014].

- [54] Roche Registration Limited. 2013. Fachinformation Tarceva® 25/100/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Dezember 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [55] Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., et al. 2012. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13(3), 239-46.
- [56] Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., et al. 2006. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 355(24), 2542-50.
- [57] Scagliotti, G., Hanna, N., Fossella, F., et al. 2009. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*, 14(3), 253-63.
- [58] Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(21), 3543-51.
- [59] Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P., et al. 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346(2), 92-8.
- [60] Schmidt, U., Drechsler, M., Assmann, G., et al. 2013. Assessment of patient population with NSCLC by stage, ECOG-PS, EGFR mutation status and line of therapy in Germany. ISPOR 16th Annual European Congress, 02.-06.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN 29.
- [61] Sculier, J.-P. & Moro-Sibilot, D. 2009. First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*, 33(4), 915-30.
- [62] Sebastian, M., Schmittel, A. & Reck, M. 2014. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *Eur Respir Rev*, 23(131), 92-105.
- [63] Seo, J.-S., Ju, Y. S., Lee, W.-C., et al. 2012. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma. *Genome Res*, 22(11), 2109-19.
- [64] Sequist, L. V., Yang, J. C.-H., Yamamoto, N., et al. 2013. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3327-34.
- [65] Shaw, A. T., Kim, D.-W., Nakagawa, K., et al. 2013. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 368(25), 2385-94.
- [66] Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., et al. 2000. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 18(10), 2095-103.
- [67] Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., et al. 2005. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353(2), 123-32.
- [68] Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 1 - W1 AG. Verfügbar: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [69] Statistisches Bundesamt. 2014. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30.09.2012. Verfügbar:

- [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=8E82A18572F643BE54C0479055498A35.cae3](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=8E82A18572F643BE54C0479055498A35.cae3) [Aufgerufen am 18.11.2014].
- [70] Tessen, H. W. 2014a. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Siebte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2014. Data on file.
- [71] Tessen, H. W. 2014b. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Sonderauswertung. Datenstand 31.01.2014. Data on file.
- [72] Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., et al. 2000. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* [Online]. Verfügbar: [http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Bronchialkarzinom\\_Diagnostik\\_Lang.pdf?cntmark](http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Bronchialkarzinom_Diagnostik_Lang.pdf?cntmark) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [73] Tumorregister München. 2014a. Tumorstatistik: Überleben (C33, C34: Nichtkleinzell. BC); Datenbankexport 12.02.2014. Verfügbar: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C34n\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [74] Tumorregister München. 2014b. Tumorstatistik: Basisstatistiken (C33, C34: Nichtkleinzell. BC); Datenbankexport 12.02.2014. Verfügbar: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base\\_C34n\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [75] Tumorregister München. 2014c. Tumorstatistik: Basisstatistiken (C33, C34: Kleinzell. BC); Datenbankexport 12.02.2014. Verfügbar: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base\\_C34s\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [76] Weinstein, I. B. & Joe, A. 2008. Oncogene addiction. *Cancer Res*, 68(9), 3077-80; discussion 3080.
- [77] Weiss, J. M. & Stinchcombe, T. E. 2013. Second-line therapy for advanced NSCLC. *Oncologist*, 18, 947-53.
- [78] Wu, Y.-L., Zhou, C., Hu, C.-P., et al. 2014. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(2), 213-22.
- [79] Yang, J. C.-H., Shih, J.-Y., Su, W.-C., et al. 2012. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13(5), 539-48.
- [80] Zietemann, V. & Duell, T. 2011. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 73, 70-7.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### Zusammenfassung des Abschnitts 3.3

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie, werden an 20 von 21 Tagen im Jahr mit 2 x 2 x 100 mg Nintedanib in Kombination mit Docetaxel behandelt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Nintedanib und die ZVT sind wie folgt:

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*</b>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>	
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> )	38.430,20€
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>	
Docetaxel	25.233,83 €
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> )	72.883,09 € - 72.948,79 €
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> )	32.408,82 €
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> )	39.695,21 €
Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> )	74.046,31 €
ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	
* Bei den Jahrestherapiekosten handelt es sich um theoretisch ermittelte Kosten auf Basis eines ganzen Jahres Behandlungsdauer.	

Bei den zusätzlichen GKV-Leistungen werden die Kosten berücksichtigt, die gemäß Fachinformation bzw. für eine intravenöse Therapie nötig sind.

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014])  + Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	1 Zyklus = 21 Tage  <u>Nintedanib</u> 20 x pro Zyklus: Nintedanib zweimal täglich 200 mg <i>per os</i> an den Tagen 2-21  <u>Docetaxel</u> 1 x pro Zyklus Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als Infusion am Tag 1	17 Zyklen à 21 Tage	20 Tage je Zyklus  1 Tag je Zyklus
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF als Infusion am Tag 1	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> KOF als Infusion am Tag 1	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Erlotinib (Tarceva® [Roche Registration Limited, 2013])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	kontinuierlich 1 x täglich <i>per os</i>	365	365 Tage
Gefitinib (Iressa®, [AstraZeneca AB, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	kontinuierlich 1 x täglich <i>per os</i>	365	365 Tage
Crizotinib (Xalkori®, [Pfizer Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener ALK-Mutation	kontinuierlich 2 x täglich <i>per os</i>	365	365 Tage
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

### **Vergleichstherapien und Patientengruppen**

Die Angaben in Tabelle 3-3 zu dem zu bewertenden Arzneimittel Nintedanib sowie der ZVT basieren auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformation im jeweiligen Indikationsgebiet (Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Roche Registration Limited, 2013; Accord Healthcare Limited, 2014; AstraZeneca AB, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

Bei einer Anwendung in Therapiezyklen wird folgende Annahme für die Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr getroffen: Die maximal mögliche Zahl an Behandlungszyklen (gerundeter Wert) wird durch Division von 365 Tagen durch die Zykluslänge in Tagen errechnet. Pro Behandlung wird wiederum die Anzahl der Applikationstage pro Zyklus herangezogen.

### **Definition der Behandlungsdauer**

Die Definition der zu vergleichenden Behandlungsdauern erfolgt auf Basis der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014) und der ZVT (Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Roche Registration Limited, 2013; Accord Healthcare Limited, 2014; AstraZeneca AB, 2014). Da in keiner der Fachinformationen eine exakte Therapiedauer angegeben wird, werden die Kalkulationen der Kosten für alle Arzneimittel standardmäßig auf eine Therapiedauer von 1 Jahr (365 Tage) durchgeführt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014])  + Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom- Histologie nach Erstlinien- Chemotherapie	1 Zyklus = 21 Tage  <u>Nintedanib</u> 20 x pro Zyklus: Nintedanib zweimal täglich 200 mg <i>per os</i> an den Tagen 2-21 Wiederholung nach 21 Tagen  <u>Docetaxel</u> 1 x pro Zyklus Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF als Infusion am Tag 1	340 Tage*          17 Tage
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>			
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom- Histologie nach Erstlinien- Chemotherapie	1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> KOF als Infusion am Tag 1	17 Tage
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom- Histologie nach Erstlinien- Chemotherapie	1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus Docetaxel 500 mg/m <sup>2</sup> KOF als Infusion am Tag 1	17 Tage
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> [Roche Registration Limited, 2013])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom- Histologie nach Erstlinien- Chemotherapie  - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	kontinuierlich 1 x täglich <i>per os</i>	365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> , [AstraZeneca AB, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom- Histologie nach Erstlinien- Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	kontinuierlich 1 x täglich <i>per os</i>	365 Tage
Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> , [Pfizer Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom- Histologie nach Erstlinien- Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener ALK- Mutation	kontinuierlich 2 x täglich <i>per os</i>	365 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>* Laut Fachinformation wird Nintedanib an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel angewendet. Ausgehend von einer Jahrestherapie mit 17 Docetaxel-Zyklen ergeben sich entsprechend 340 Behandlungstage (17 x 20 Tage) für Nintedanib.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	340 Tage	2 x 2 x 100 mg*	340 PDD <sup>#</sup> bei einer angenommenen Tagesdosis von 400 mg/Tag (1.360 Kapseln)
+ Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])		17 Tage	1 x 141,75 mg	374,8 DDD (17 Durchstechflaschen)
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	17 Tage	1 x 141,75 mg	374,8 DDD (17 Durchstechflaschen)
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	17 Tage	1 x 945 mg	373,64 DDD (34 Durchstechflaschen)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> [Roche Registration Limited, 2013])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	365 Tage	1 x 150 mg	438,0 DDD (365 Tabletten)
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> , [AstraZeneca AB, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	365 Tage	1 x 250 mg	365,0 DDD (365 Tabletten)
Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> , [Pfizer Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener ALK-Mutation	365 Tage	2 x 250 mg	365,0 DDD (730 Tabletten)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<p>* Die Startdosis von Nintedanib beträgt 400 mg täglich. Eine Dosisreduktion auf 300 mg bzw. 200 mg ist schrittweise bei Auftreten spezifischer Nebenwirkungen möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2014).</p> <p># Prescribed daily dose. Bislang liegt keine offizielle DDD Angabe von Seiten der WHO vor.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis); EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

### **Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauches**

Die Grundlagen der Berechnungen der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient der einzelnen ZVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen. Auf der Basis der sich über die angenommene jährliche Behandlungsdauer ergebenden Behandlungstage pro Patient erfolgt die Festlegung der DDD (Defined Daily Dose [definierte Tagesdosis]) für die betrachteten Arzneimittel. Hierbei wird auf die amtlichen ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)-/DDD-Klassifikationen zurückgegriffen, die über das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information bereitgestellt werden (Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 2014). Die durchschnittlich eingesetzten Dosierungen werden dabei auf die offiziellen DDD umgerechnet, indem die errechnete, durchschnittliche Arzneimitteldosis durch die Dosis der DDD dividiert wird.

Bei Arzneimitteln, die nach KOF patientenindividuell dosiert werden, wurde die durchschnittliche KOF auf der Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (Du Bois und Du Bois, 1989) und den Angaben des Mikrozensus 2009 zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht (Statistisches Bundesamt, 2012) errechnet. Auf Basis des Mikrozensus 2009 liegt die durchschnittliche Körpergröße in der Altersgruppe über 18 Jahre bei 172 cm. Das durchschnittliche Körpergewicht wird mit 75,6 kg angegeben (Statistisches Bundesamt, 2012).

Über die Formel nach Du Bois und Du Bois (Körpergewicht [in kg]<sup>0,425</sup> x Körpergröße [in cm]<sup>0,725</sup> x 0,007184) (Du Bois und Du Bois, 1989) ergibt sich somit die durchschnittliche KOF zu 1,89 m<sup>2</sup>.

Unter Anwendung dieser KOF ergeben sich für die Berechnungen der ZVT folgende Dosisberechnungen:

### ***Nintedanib***

Die empfohlene Tagesdosis gemäß Fachinformation lautet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014):

- Nintedanib zweimal täglich 200 mg im Abstand von 12 Stunden, an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich bei Berücksichtigung von 17 Behandlungszyklen, die sich aus dem Kombinationstherapie mit Docetaxel ergeben, somit 340 Dosen x 400 mg = 136.000 mg Nintedanib pro Jahr.

### ***Docetaxel***

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformationen lauten (Accord Healthcare Limited, 2014):

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF als Infusion an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus (21 Tage)

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit 141,75 mg (75mg/m<sup>2</sup> x 1,89m<sup>2</sup>) Docetaxel. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von 17 x 141,75 mg = 2409,75 mg Docetaxel.

Bei einer offiziellen DDD für Docetaxel von 6,43 mg ergeben sich 22,0 DDD pro Zyklus bzw. 374,8 DDD pro Jahr.

### ***Pemetrexed***

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformationen lauten (Eli Lilly Nederland B.V., 2012):

- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF als zehnminütige Infusion an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus (21 Tage)

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergibt sich somit 1 x 500,00 mg/m<sup>2</sup> x 1,89 m<sup>2</sup> = 945,00 mg Pemetrexed. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 x 945,00 mg = 16.065,00 mg Pemetrexed.

Bei einer offiziellen DDD für Pemetrexed von 43,00 mg ergeben sich 22,0 DDD pro Zyklus bzw. 373,64 DDD pro Jahr.

**Erlotinib**

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (Roche Registration Limited, 2013):

- Erlotinib 150 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich somit  $365 \times 150 \text{ mg} = 54.750 \text{ mg}$  Erlotinib.

Bei einer offiziellen DDD für Erlotinib von 125 mg ergeben sich 438,0 DDD pro Jahr.

**Gefitinib**

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (AstraZeneca AB, 2014):

- Gefitinib 250 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich somit  $365 \times 250 \text{ mg} = 91.250 \text{ mg}$  Gefitinib.

Bei einer offiziellen DDD für Gefitinib von 250 mg ergeben sich 365,0 DDD pro Jahr.

**Crizotinib**

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (Pfizer Limited, 2014):

- Crizotinib 2 x 250 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich somit  $365 \times 2 \times 250 \text{ mg} = 182.500 \text{ mg}$  Crizotinib.

Bei einer offiziellen DDD für Crizotinib von 500 mg ergeben sich 365,0 DDD pro Jahr.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>		
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014])	120 Kapseln à 100 mg = 3.594,69 € (entsprechend 29,9558 €/Kapsel)	3.390,90 € (1,77 €*; 202,02 €#) (entsprechend 28,2575 €/Kapsel)
	60 Kapseln à 150 mg = 3.594,69 € (entsprechend 59,9115 €/Kapsel)	3.390,90 (1,77 €*; 202,02 €#) (entsprechend 56,5150 €/Kapsel)
+ Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	160 mg Ampulle = 1.554,98 €	1.357,71 € (1,77 €*; 195,50 €#)
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>		
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	160 mg Ampulle = 1.554,98 €	1.357,71 € (1,77 €*; 195,50 €#)
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	500 mg Ampulle = 2.533,24 €	2.077,31 € (1,77 €*; 454,16 €#)
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> [Roche Registration Limited, 2013])	30 Kapseln à 150 mg = 2.887,67 € (entsprechend 96,2557 €/Tablette)	2.663,74 € (1,77 €*; 222,16 €#) (entsprechend 88,7913 €/Tablette)
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> , [AstraZeneca AB, 2014])	30 Kapseln à 250 mg = 3.458,64 € (entsprechend 115,2880 €/Tablette)	3.262,62 € (1,77 €*; 194,25 €#) (entsprechend 108,7540 €/Tablette)
Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> , [Pfizer Limited, 2014])	60 Kapseln à 250 mg = 6.087,77 € (entsprechend 101,4628 €/Tablette)	6.086,00 € (1,77 €*) (entsprechend 101,4333 €/Tablette)
* Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB (Sozialgesetzbuch) V # Rabatt nach §130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-6 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 16.10.2014 (Lauer-Fischer GmbH, 2014). Es wurde bei den Originalpräparaten die größte Packungsgröße bzw. bei parenteral zu verabreichenden Zytostatika eine Einzelpackung mit der größten Dosis ausgewählt. Bei Mehrfachangebot (Generika) wurden die Präparate von Anbietern mit den jeweils günstigsten Apothekenpreisen ausgewählt, wie dies in der Hilfstaxe definiert ist (GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014). Re- oder Parallelimporte wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB (Sozialgesetzbuch) V  
⇒ Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel
- Rabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V  
⇒ Rabatt des pU = 7% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer.
- Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V  
⇒ Preismoratorium von 01.08.2010 bis 31.12.2017
- Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V  
⇒ Generika-Rabatt = 6%

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen*

Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	-	-	-
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom- Histologie nach Erstlinien- Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie- Vereinbarung)	1	4
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> , [Eli Lilly Niederland B.V., 2012])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom- Histologie nach Erstlinien- Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie- Vereinbarung)	1	4
		Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral	3	51
		Prämedikation: Folsäure 0,4 mg <i>per</i> <i>os</i> täglich ab 7 Tage vor erster Infusion mit Pemetrexed	Kontinuierlich	365
		Prämedikation: Vitamin B12 1000 µg/Tag, i. m.	1	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> [Roche Registration Limited, 2013])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	-	-	-
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> , [AstraZeneca AB, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	-	-	-
Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> , [Pfizer Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener ALK-Mutation	-	-	-
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: intramuskulär; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-7 dargestellten zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen zusammengestellt.

**Spezielle Begründungen zu einzelnen Leistungspunkten:*****Nintedanib, Erlotinib, Gefitinib, Crizotinib***

Für diese Substanzen sind keine regelhaften, zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bei Anwendung des Arzneimittels nötig (Roche Registration Limited, 2013; AstraZeneca AB, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Pfizer Limited, 2014).

***Docetaxel, Pemetrexed***

Da Docetaxel und Pemetrexed als Infusionstherapie verabreicht werden, ergeben sich für die GKV zusätzliche notwendige Leistungen, die gemäß EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) Q1-2014 (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014) berücksichtigt wurden.

***Zubereitung Zytostatika-Infusionslösungen***

Folgende Apothekenleistungen fallen unter einer Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed pro Infusionslösung zusätzlich an:

Für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014).

***Ärztliche Leistungen***

Alle 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) haben regionale Onkologie-Vereinbarungen abgeschlossen, über die onkologisch qualifizierte Ärzte zusätzliche Kostenpauschalen für Qualitätsanforderungen in der ambulanten Onkologie einmal pro Quartal geltend machen können.

Für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist folgende Pauschale relevant:

- GOP (Gebührenordnungsposition) 86516:  
Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten: „Onkologie-Vereinbarung“

***Prämedikation***

Folgende Begleitmedikationen fallen unter einer Therapie mit Pemetrexed zusätzlich an:

- Folsäure 0,4 mg *per os* kontinuierlich täglich mit Beginn mindestens 7 Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe (Eli Lilly Nederland B.V., 2012)
- Vitamin B12 1 mg intramuskulär mit der ersten Gabe in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Gabe, danach nach jedem dritten Zyklus (Eli Lilly Nederland B.V., 2012)

- Dexamethason 8 mg am Tag vor Pemetrexed-Gabe und an den beiden nachfolgenden Tagen (Eli Lilly Nederland B.V., 2012)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Behandlungsmodus	Jahresdurchschnittsverbrauch	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung pro Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	-	17	-	81,00 €
Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	-	4	-	Mittelwert: 193,94 € (135,93 € - 255,65 €)
Dexamethason (DEXACT, ABZ)	8 mg/Tag, oral	102 Tabletten	123,07 €  100 Filmtabletten à 8 mg (entsprechend 1,23 €/Tablette)	108,99 €  (1,77 €*; 12,31 €#) (entsprechend 1,09 €/Tablette)
Folsäure (FOLVERLAN, Verla)	350 - 1000 µg/Tag, oral	365 - 912,5 Tabletten	13,90 €  100 Tabletten à 0,4 mg (entsprechend 0,14 €/Tablette)	12,00 €  (0,70 €*; 1,20 €#) (entsprechend 0,12 €/Tablette)
Vitamin B12 (Vitamin B12, MIBE)	1000 µg/Tag, i.m.	6 Ampullen	46,15 €  100 x 1 ml Ampullen (entsprechend 0,46 €/Ampulle)	39,90 €  (2,31 €*; 3,94 €#) (entsprechend 0,40 €/Ampulle)
* Rabatt nach §130 SGB (Sozialgesetzbuch) V # Rabatt nach §130a SGB V				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; i. m.: intramuskulär; MW: Mittelwert				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Spezielle Begründungen zu einzelnen Leistungspunkten:**

#### ***Ärztliche Leistungen***

Es wurden in allen 17 KVen regionale Onkologie-Vereinbarungen mit unterschiedlichen Pauschalhöhen abgeschlossen (siehe Abschnitt 3.3.7). Die Pauschalen liegen dabei in folgenden Bereichen:

- GOP 86516: 135,93 €- 255,65 €(Mittelwert 193,94 €)

#### ***Hilfstaxe***

Nach der Hilfstaxe fallen bei der Zubereitung von zytostatikahaltigen parenteralen Therapien Zuschläge für die Herstellung von maximal 81,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an (GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014).

#### ***Prämedikation***

Die Angaben in Tabelle 3-8 berücksichtigen die aktuellen Apothekenabgabepreise je Packung abzüglich der gesetzlichen Rabatte nach §130 Abs. 1 und §130a SGB V gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 16.10.2014 (Lauer-Fischer GmbH, 2014).

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	-	-	-
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	9.077.184,00 € - 20.858.796,00 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	5.113.809,92 € - 11.751.212,48 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	9.077.184,00 € - 20.858.796,00 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	5.113.809,92 € - 11.751.212,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	9.077.184,00 € - 20.858.796,00 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	5.113.809,92 € - 11.751.212,48 €
		Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral	55,59 €	366.449,28 € - 842.077,32 €
		Prämedikation: Folsäure 350 – 1000 µg/Tag, oral	43,80 € - 109,50 €	288.729,60 € - 1.658.706,00 €
		Prämedikation: Vitamin B12 1000 µg/Tag, i.m.	2,40 €	15.820,80 € - 36.355,20 €
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> [Roche Registration Limited, 2013])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	-	-	-
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> , [AstraZeneca AB, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> , [Pfizer Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener ALK-Mutation	-	-	-
ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: intramuskulär; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,*</sup>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
Nintedanib (Vargatef <sup>®</sup> , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	38.430,20€	253.331.878,40 € - 582.140.669,60 €
+ Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])		25.233,83 €	166.341.407,36 € - 382.242.056,84 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>			
Docetaxel (Docetaxel Accord [Accord Healthcare Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	25.233,83 €	166.341.407,36 € - 382.242.056,84 €
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie	72.883,09 € - 72.948,79 €	480.445.329,28 € - 1.105.028.270,92 €
Erlotinib (Tarceva <sup>®</sup> [Roche Registration Limited, 2013])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	32.408,82 €	1.296.352,80 € - 5.509.499,40 € <sup>#</sup>
Gefitinib (Iressa <sup>®</sup> , [AstraZeneca AB, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation	39.695,21 €	1.587.808,40 € - 6.748.185,70 € <sup>#</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,*</sup>
Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> , [Pfizer Limited, 2014])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie - nur ZVT für Patienten mit nachgewiesener ALK-Mutation	74.046,31 €	10.366.483,40 € <sup>§</sup>
<p><sup>a</sup> Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* Bei den Jahrestherapiekosten handelt es sich um theoretisch ermittelte Kosten auf Basis eines ganzen Jahres Behandlungsdauer</p> <p># Für eine umfassende Herleitung der Anzahl von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie ist keine belastbare Evidenz verfügbar. Für die vom G-BA auch hierfür geforderte Berechnung von diesbezüglichen „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ werden deshalb die vergleichbaren Werte aus dem zu Afatinib gefassten Beschluss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014) zugrunde gelegt. Die Anzahl der betreffenden Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wird darin auf 40-170 Patienten beziffert.</p> <p>§ Für eine umfassende Herleitung der Anzahl von Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen nach erfolgter Erstlinien-Chemotherapie ist keine belastbare Evidenz verfügbar. Für die vom G-BA auch hierfür geforderte Berechnung von diesbezüglichen „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ werden deshalb die vergleichbaren Werte aus dem zu Crizotinib gefassten Beschluss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013) zugrunde gelegt. Die Anzahl der betreffenden Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen wird darin auf 140 Patienten beziffert.</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

### Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro

Die Berechnung der oralen Therapien erfolgt tablettengenau auf Basis des rabattierten Packungspreises.

Bei der Berechnung der Infusionslösungen wurde immer die benötigte ganze Ampulle/Infusionslösung berücksichtigt.

#### *Nintedanib*

Die empfohlene Tagesdosis von Nintedanib liegt bei 2 x 2 x 100 mg. Bei einer Gabe in 17 Zyklen werden somit pro Jahr 1.360 Kapseln à 100 mg verbraucht. Pro Kapsel mit 100 mg werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 28,2575 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Nintedanib-Medikation 1.360 x 28,2575 € = 38.430,20 € ergeben.

Es fallen keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation an.

### ***Docetaxel***

Docetaxel liegt als größte Packungseinheit in 160 mg-Ampullen vor. Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß KOF werden pro Infusion 141,75 mg Docetaxel eingesetzt, somit wird pro Infusion eine Ampulle verbraucht. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte ergeben sich Kosten pro Infusion von 1.357,71 €. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Docetaxel von  $17 \times 1.357,71 \text{ €} = 23.081,07 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen pro Jahr 2.152,76 € an. Daraus errechnen sich bei einer Docetaxel-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von durchschnittlich  $23.081,07 \text{ €} + 2.152,76 \text{ €} = 25.233,83 \text{ €}$

### ***Pemetrexed***

Pemetrexed liegt als größte Packungseinheit in 500 mg-Ampullen vor. Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß KOF werden pro Infusion 945,0 mg Pemetrexed eingesetzt, somit werden pro Infusion zwei Ampullen verbraucht. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte ergeben sich Kosten pro Infusion  $2 \times 2.077,31 \text{ €} = 4.154,62$ . Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Pemetrexed von  $17 \times 4.154,62 \text{ €} = 70.628,54 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen pro Jahr 2.254,55 € bis 2.320,25 € an. Daraus errechnen sich bei einer Pemetrexed-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von durchschnittlich  $70.628,54 \text{ €} + 2.254,55 \text{ €} = 72.883,09 \text{ €}$  bis  $70.628,54 \text{ €} + 2.320,25 \text{ €} = 72.948,79 \text{ €}$

### ***Erlotinib***

Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe werden pro Jahr 365 Tabletten Erlotinib verbraucht. Pro Tablette werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 88,7913 € in Rechnung gestellt, sodass sich als Jahrestherapiekosten für die Erlotinib-Behandlung  $88,7913 \text{ €} \times 365 = 32.408,82 \text{ €}$  ergeben.

### ***Gefitinib***

Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe werden pro Jahr 365 Tabletten Gefitinib verbraucht. Pro Tablette werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 108,7540 € in Rechnung gestellt, sodass sich als Jahrestherapiekosten für die Gefitinib-Behandlung  $108,7540 \text{ €} \times 365 = 39.695,21 \text{ €}$  ergeben.

### ***Crizotinib***

Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe werden pro Jahr 730 Tabletten Crizotinib verbraucht. Pro Tablette werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 101,4333 € in Rechnung gestellt, sodass sich als Jahrestherapiekosten für die Crizotinib-Behandlung  $101,4333 \text{ €} \times 730 = 74.046,309 \text{ €}$  ergeben.

### 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**

Eine quantitative Einschätzung der zukünftigen Versorgungsanteile von Nintedanib ist aufgrund einer sehr geringen Datenbasis, die sich aus der Befragung von wenigen Ärzten ergibt, nicht adäquat zu leisten.

Dadurch ist eine seriöse und fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich.

#### **Gegenanzeigen**

Die in der Fachinformation von Nintedanib in Abschnitt 4.3 aufgeführten Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation). Des Weiteren ist Nintedanib während der Schwangerschaft kontraindiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

#### **Therapieabbrüche in den Patientengruppen**

Bei onkologischen Erkrankungen führen eine Krankheitsprogression oder auch das Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen trotz Dosisreduktion zum Therapieabbruch. Die Therapieabbruchraten aufgrund eines Adverse Events lagen in der für Nintedanib zulassungsrelevanten Studie LUME-Lung 1 bei 17,7% im Placebo+Docetaxel-Arm und bei 20,9% im Nintedanib+Docetaxel-Arm (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

Nintedanib ist in zwei Dosisstärken (100 mg, 150 mg) verfügbar. Somit ist eine Dosisreduktion beim Auftreten von UE möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

#### **Patientenpräferenzen**

Bridges et al. ermittelten anhand einer wahlbasierten Conjoint-Analyse die Behandlungspräferenzen von NSCLC-Patienten (n=89) in Großbritannien (Bridges et al., 2012). Hierbei wurde als bedeutendstes Behandlungsrisiko Fatigue gefolgt von Diarrhö gesehen. Die Steigerung des PFS zusammen mit der Verbesserung der Schwere der

Symptome (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) war den Befragten am wichtigsten und stieg mit dem Nutzen des PFS an.

In einem zweiten umfassenderen Discrete Choice Experiment mit NSCLC Patienten im Stadium IV bestätigen Mühlbacher et al. diese Ergebnisse. In dieser Studie mit 211 erwachsenen NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) aus Deutschland wurde gezeigt, dass bei der Betrachtung von 7 Attributen aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind. Darauf folgend schlossen sich das Auftreten von UE wie Übelkeit und Erbrechen, Hautausschlag, Durchfall und Müdigkeit/Mattigkeit (Fatigue) an (Mühlbacher und Bethge, 2014).<sup>16</sup>

Für die Patientengruppe der Adenokarzinom-Patienten konnte in dieser Studie über das signifikant verlängerte PFS hinaus ein signifikant verlängertes OS infolge der Kombinationstherapie mit Nintedanib+Docetaxel gezeigt werden (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013).

### **Versorgungsbereich**

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund fehlender geeigneter Daten nicht möglich.

*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.*

Mangels aktueller und repräsentativer Daten kann hierzu keine Aussage getroffen werden.

---

<sup>16</sup> Die Studien von Bridges et al. und Mühlbacher und Bethge widerlegten die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

### **Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.1**

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl von Behandlungen pro Patient pro Jahr, Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurden der jeweils aktuellsten Version der Fachinformation (verfügbar unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) entnommen.

### **Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.2**

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC-/DDD-Klassifikation, die auf der Internetseite des wissenschaftlichen Instituts der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse [[www.wido.de](http://www.wido.de)]) veröffentlicht ist, entnommen worden.

Bei Arzneimitteln, die nach KOF patientenindividuell dosiert werden, wurde die durchschnittliche KOF auf der Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (Du Bois und Du Bois, 1989) und den Angaben des Mikrozensus 2009 zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht (Statistisches Bundesamt, 2012) errechnet.

Die Dosierungs-Angaben stammen aus den Fachinformationen des zu bewerteten Arzneimittels und der ZVT.

### **Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.3**

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise wurden per Online-Abruf über Lauer-Taxe online am 16.10.2014 anhand der in Tabelle 3-L aufgeführten

Suchkriterien ermittelt. Die Ergebnisse der Recherche werden mit diesem Modul eingereicht (Lauer-Fischer GmbH, 2014).

Tabelle 3-U: Suchkriterien zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT in der Lauer-Fischer Taxe

Produkt/Wirkstoff	Suchkriterium
Crizotinib	Crizotinib
Docetaxel	Docetaxel
Erlotinib	Erlotinib
Gefitinib	Gefitinib
Pemetrexed	Pemetrexed

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V. Bei Mehrfachangebot (Generika) wurden die Präparate von Anbietern mit den jeweils günstigsten Apothekenpreisen ausgewählt, wie dies in der Hilfstaxe definiert ist (GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014). Festbeträge wurden der offiziellen Liste der Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V des GKV-Spitzenverbands mit Stand vom 01.09.2014 entnommen (GKV-Spitzenverband, 2014).

#### Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu den zusätzlich GKV-Leistungen basieren auf der jeweils aktuellsten Fachinformation der ZVT (verfügbar unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)). Die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen stammen aus der Hilfstaxe (GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014), während die Arzneimittelkosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen auf dem Apothekenabgabepreise basieren, die mittels Online-Abruf über Lauer-Taxe anhand der in Tabelle 3-V aufgeführten Suchkriterien am 16.10.2014 erfolgte. Die Ergebnisse der Recherche werden mit diesem Modul eingereicht (Lauer-Fischer GmbH, 2014).

Tabelle 3-V: Suchkriterien zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT in der Lauer-Fischer Taxe

Produkt/Wirkstoff	Suchkriterium
Dexamethason	Dexamethason
Folsäure	Folsäure
Vitamin B12	Vitamin B12

Die Pauschalen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen wurden mittels Internetrecherche identifiziert. In Tabelle 3-W werden die unterschiedlichen Pauschalhöhen für eine i. v. Therapie (GOP 86516) je KV dargestellt.

Tabelle 3-W: Pauschalen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen für i. v. Therapien (GOP 86516) je KV-Gebiet

<b>KV-Gebiet</b>	<b>Onkologie-Vereinbarung <i>i.v. Therapie (GOP 86516)</i></b>	<b>Stand</b>	<b>Referenz</b>
<b>Schleswig-Holstein</b>	224,45 €	2011	(Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein, 2011)
<b>Hamburg</b>	255,65 €	2012	(Kassenärztliche Vereinigung Hamburg, 2012)
<b>Niedersachsen</b>	135,93 €	2013	(Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, 2014)
<b>Bremen</b>	185,27 €	2012	(Kassenärztliche Vereinigung Bremen, 2012)
<b>Westfalen-Lippe</b>	168,62 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2014)
<b>Nordrhein</b>	255,65 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, 2014)
<b>Saarland</b>	255,65 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Saarland, 2014)
<b>Rheinland-Pfalz</b>	255,65 €	2011	(Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz, 2011)
<b>Hessen</b>	167,52 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Hessen, 2014)
<b>Baden-Württemberg</b>	145,04 €	2012	(AOK Baden-Württemberg, 2014)
<b>Bayern</b>	141,27 €	2010	(Kassenärztliche Vereinigung Bayerns, 2009)
<b>Thüringen</b>	160,00 €	2009	(Kassenärztliche Vereinigung Thüringen, 2009)
<b>Sachsen</b>	160,00 €	2008	(Kassenärztliche Vereinigung Sachsen, 2008)
<b>Sachsen-Anhalt</b>	175,22 €	Q3 2013	(Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt, 2013)
<b>Brandenburg</b>	150,46 €	Q1 2010	(Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg, 2010)
<b>Berlin</b>	205,00 €	Q1 2010	(Kassenärztliche Vereinigung Berlin, 2010)
<b>Mecklenburg-Vorpommern</b>	255,65 €	01.03.2010	(Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern, 2010)

GOP: Gebührenordnungsposition; i. v.: intravenös; KV: Kassenärztliche Vereinigung

### **Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.5**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 sowie Abschnitt 3.2.5 berechnet. Verwurf wurde nicht berücksichtigt.

### **Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.6**

Als Referenzen für diesen Abschnitt wurden die aktuelle S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms von 2010 (Goeckenjan et al., 2010), die aktuelle Fachinformation von Nintedanib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014) sowie nationale und internationale Publikationen zu Patientenpräferenzstudien in der Indikation Lungenkrebs verwendet (Bridges et al., 2012; Mühlbacher und Bethge, 2014).

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Accord Healthcare Limited. 2014. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2014.
- [2] AOK Baden-Württemberg. 2014. Faktenblatt: Eckpunkte und Vergütung des Gastro-Vertrags. Stand: 29.04.2014. Verfügbar: [http://www.aok-bw-presse.de/src/php/download.php?fileId=662&fileName=Faktenblatt\\_Gastro-Vertrag.pdf](http://www.aok-bw-presse.de/src/php/download.php?fileId=662&fileName=Faktenblatt_Gastro-Vertrag.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [3] AstraZeneca AB. 2014. Fachinformation Iressa<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013. Biomarker Report: Exploratory analysis to identify and confirm a clinical biomarker defining a subgroup of second line non small cell lung cancer patients with a potential treatment benefit from nintedanib when given in combination with pemetrexed or docetaxel (LUME-Lung 1 und LUME-Lung 2). Document Number: U13-1128-02. (Data on file) 14.02.2013.
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014. Fachinformation Vargatef<sup>®</sup> 100 mg/150 mg Weichkapseln (Nintedanib). Stand: November 2014.
- [6] Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., et al. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77, 224-31.
- [7] Du Bois, D. & Du Bois, E. F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5303-11; discussion 312-3.
- [8] Eli Lilly Nederland B.V. 2012. Fachinformation Alimta<sup>®</sup> 100/500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].

- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf) [Aufgerufen am 19.11.2014].
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [11] GKV-Spitzenverband. 2014. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. Stand: 01.09.2014. Verfügbar: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2014/september/09-01/festbetrage-20140901.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [12] GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V. 2014. Anlage 3 der Hilfstaxe. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01.09.2014. Verfügbar: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01092014.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [13] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [14] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2014. Verfügbar: [http://www.sindbad-mds.de/infomed/Sindbad.nsf/0/73136e987d96358cc1257c4e00324bcd/\\$FILE/EBM\\_2014\\_Q-I.pdf](http://www.sindbad-mds.de/infomed/Sindbad.nsf/0/73136e987d96358cc1257c4e00324bcd/$FILE/EBM_2014_Q-I.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [15] Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. 2009. Neue Onkologie-Vereinbarung ab 01.01.2010. Stand Dezember 2009. Verfügbar: [http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Rundschreiben/2009/KVB-RS\\_Onkologievereinbarung\\_2009-12-09.pdf](http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Rundschreiben/2009/KVB-RS_Onkologievereinbarung_2009-12-09.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [16] Kassenärztliche Vereinigung Berlin. 2010. Bundesvereinbarung zur Onkologie; modifizierte Patienten- und Therapiezahlen ab 4. Quartal 2009 vereinbart. Stand 18.01.2010. Verfügbar: [http://www.kvberlin.de/20praxis/80service/80rundschreiben/2010/rs\\_100120\\_onko.pdf](http://www.kvberlin.de/20praxis/80service/80rundschreiben/2010/rs_100120_onko.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [17] Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. 2010. Geschafft! Vergütung der onkologischen Leistungen für Ersatzkassenversicherte im III. Quartal 2009. Verfügbar: <http://www.kvbb.de/presse/mitteilungsblatt-der-kvbb/2010/> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [18] Kassenärztliche Vereinigung Bremen. 2012. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung. Stand: 01.10.2012. Verfügbar: <http://www.kvhb.de/sites/default/files/pseudonrn20121001.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [19] Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. 2012. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Stand 26.03.2012. Verfügbar:

- [http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2012/01/367/umsetzungsvereinbarung\\_onkologie.pdf](http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2012/01/367/umsetzungsvereinbarung_onkologie.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [20] Kassenärztliche Vereinigung Hessen. 2014. Hessenspezifische Abrechnungsnummern - 2. Quartal 2014. Stand: 21.05.2014. Verfügbar: [http://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/2-14\\_Hess-Abrechnungsnummern\\_Stand-2014-04-15.pdf](http://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/2-14_Hess-Abrechnungsnummern_Stand-2014-04-15.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [21] Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern. 2010. Umsetzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten (Onkologie-Vereinbarung). Stand 04.03.2010. Verfügbar: [http://www.kvmv.info/aerzte/15/30/Onkologie/Onkologievereinbarung\\_2010.pdf](http://www.kvmv.info/aerzte/15/30/Onkologie/Onkologievereinbarung_2010.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [22] Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. 2014. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen - 4. Quartal 2013. Stand 14.01.2014. Verfügbar: <http://www.kvn.de/praxis/abrechnung/binarywriterservlet?imgUid=a2c40f15-1fb1-f041-de0d-4515b8ff6bcb&uBasVariant=11111111-1111-1111-1111-111111111111> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [23] Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. 2014. Neue regionale Onkologie Vereinbarung zum 1. April 2014. Stand: 19.03.2014. Verfügbar: [https://www.kvno.de/60neues/2014/14\\_04\\_onkologievereinbarung/index.html](https://www.kvno.de/60neues/2014/14_04_onkologievereinbarung/index.html) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [24] Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. 2011. Nachtrag zur Onkologie-Vereinbarung ab 1. April 2011. Verfügbar: [http://www.kv-rlp.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Mitglieder/Publicationen/Magazin\\_KV\\_Praxis/2011/KVRLP\\_KVPraxisKOMPAKT\\_Juni\\_2011.pdf](http://www.kv-rlp.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Mitglieder/Publicationen/Magazin_KV_Praxis/2011/KVRLP_KVPraxisKOMPAKT_Juni_2011.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [25] Kassenärztliche Vereinigung Saarland. 2014. Regionale Abrechnungsziffern - Ergänzung zur regionalen Euro-Gebührenordnung gemäß § 87a Abs. 2 SGB V. Stand: 01.07.2014. Verfügbar: [http://www.kvsaarland.de/7847/EBM\\_.html](http://www.kvsaarland.de/7847/EBM_.html) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [26] Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. 2013. Gebührenordnung für das Quartal 20133. Stand: 13.05.2013. Verfügbar: [http://www.kvsa.de/fileadmin/user\\_upload/PDF/Praxis/EBM\\_2013/Gebuehrenordnung\\_3\\_2013.pdf](http://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/PDF/Praxis/EBM_2013/Gebuehrenordnung_3_2013.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [27] Kassenärztliche Vereinigung Sachsen. 2008. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ gemäß § 73a SGB V. Stand 15.05.2008. Verfügbar: <http://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/img/Mitglieder/mitteilungen/2008-09/onkolog.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [28] Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. 2011. Anlage 1 zur Ergänzungsvereinbarung zu der Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Stand: 20.12.2011. Verfügbar: [http://www.kvsh.de/db2b/upload/downloads/Anlage%201\\_1\\_AendV\\_EV\\_Onkologie.pdf](http://www.kvsh.de/db2b/upload/downloads/Anlage%201_1_AendV_EV_Onkologie.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [29] Kassenärztliche Vereinigung Thüringen. 2009. Vereinbarung über die besonders qualifizierte ambulante onkologische Versorgung (Onkologie-Vereinbarung). Stand 17.12.2009. Verfügbar: <http://www.kv->

- [thueringen.de/mitglieder/vertraege/o/onkologie\\_vereinbarung/onkologie\\_vereinb\\_ab\\_2010/00\\_Vereinbarung\\_alle\\_kk.pdf](http://thueringen.de/mitglieder/vertraege/o/onkologie_vereinbarung/onkologie_vereinb_ab_2010/00_Vereinbarung_alle_kk.pdf) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [30] Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. 2014. Symbolnummern für die Abrechnung Primärkassen, Ersatzkassen und Sonstige Kostenträger. Version 14.4.1. Stand: 01.10.2014. Verfügbar: <http://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/snr.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [31] Lauer-Fischer GmbH. 2014. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. Stand: 15.10.2014. Verfügbar: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de). [Aufgerufen am 16.10.2014].
- [32] Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2014. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*, DOI 10.1007/s10198-014-0622-4.
- [33] Pfizer Limited. 2014. Fachinformation Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln (Crizotinib). Stand: August 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [34] Roche Registration Limited. 2013. Fachinformation Tarceva® 25/100/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Dezember 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 13.11.2014].
- [35] Statistisches Bundesamt. 2012. Statistisches Jahrbuch 2012. Kapitel 4: Gesundheit. Verfügbar: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf?__blob=publicationFile) [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [36] Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf> [Aufgerufen am 11.11.2014].

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>) entnommen und gegebenenfalls mit zusätzlichen Erläuterungen ergänzt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a).

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Nintedanib muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis von Nintedanib beträgt 200 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird.

Nintedanib darf nicht am selben Tag der Anwendung der Chemotherapie mit Docetaxel (= Tag 1) eingenommen werden. Wenn eine Einnahme von Nintedanib versäumt wird, sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Die einzelnen Tagesdosen von Nintedanib sollten nicht über die empfohlene Dosis hinaus erhöht werden, um die versäumten Dosen auszugleichen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 400 mg sollte nicht überschritten werden.

Patienten können die Therapie mit Nintedanib nach Absetzen von Docetaxel fortsetzen, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die Dosierung, Arten der Anwendung und Dosisanpassungen von Docetaxel entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation für Docetaxel.

#### ***Dosisanpassungen***

Als erste Maßnahme bei Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit Nintedanib vorübergehend unterbrochen werden, bis die spezifische Nebenwirkung auf ein Niveau zurückgegangen ist, das eine Fortsetzung der Therapie ermöglicht (auf Grad 1 oder das Ausgangsniveau).

Die Behandlung mit Nintedanib kann mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Wie in Tabelle 3-X und Tabelle 3-Y beschrieben wird auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosisanpassung in Schritten von 100 mg pro Tag (d. h. eine Reduzierung um 50 mg pro Dosierung) empfohlen.

Bei weiterem Andauern der Nebenwirkung(en), d. h. falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Nintedanib dauerhaft abgesetzt werden. Im Falle spezifischer Erhöhungen der Werte von Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT) auf  $>3$  x oberer Normgrenzwert (ULN, *upper limit of normal*) in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf  $\geq 2$  x ULN und der alkalischen Phosphatase (AP)  $<2$  x ULN (siehe Tabelle 3-Y) sollte die Behandlung mit Nintedanib unterbrochen werden. Sofern keine andere Ursache ermittelt wird, sollte Nintedanib dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 3-X: Empfohlene Dosisanpassungen für Nintedanib bei Auftreten von Diarrhö, Erbrechen und sonstigen nicht-hämatologischen oder hämatologischen Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen nach CTCAE*	Dosisanpassung
Diarrhö $\geq$ Grad 2 an mehr als 7 aufeinanderfolgenden Tagen trotz Behandlung der Diarrhö <b>ODER</b> Diarrhö $\geq$ Grad 3 trotz Behandlung der Diarrhö	Nach Therapieunterbrechung und Rückgang auf Grad 1 oder das Ausgangsniveau: Dosisreduktion von 200 mg zweimal täglich auf 150 mg zweimal täglich und - falls eine zweite Dosisreduktion als notwendig erachtet wird - von 150 mg zweimal täglich auf 100 mg zweimal täglich.
Erbrechen $\geq$ Grad 2 <b>UND/ODER</b> Übelkeit $\geq$ Grad 3 trotz einer antiemetischen Behandlung	
Eine andere nicht-hämatologische oder hämatologische Nebenwirkung von $\geq$ Grad 3	
* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Tabelle 3-Y: Empfohlene Dosisanpassungen für Nintedanib bei AST- und/oder ALT- und Bilirubinerhöhungen

AST-/ALT- und Bilirubinerhöhungen	Dosisanpassung
Erhöhung von AST- und/oder ALT-Werten auf $>2,5$ x ULN in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $\geq 1,5$ x ULN <b>ODER</b> Erhöhung von AST- und/oder ALT- Werten auf $>5$ x ULN	Nach Therapieunterbrechung und Rückgang der Transaminase-Werte auf $\leq 2,5$ x ULN in Verbindung mit Bilirubin auf Normalwerte: Dosisreduktion von 200 mg zweimal täglich auf 150 mg zweimal täglich und - falls eine zweite Dosisreduktion als notwendig erachtet wird - von 150 mg zweimal täglich auf 100 mg zweimal täglich.
Erhöhung von AST- und/oder ALT-Werten auf $>3$ x ULN in Verbindung mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $\geq 2$ x ULN und AP $<2$ x ULN	Sofern keine andere Ursache ermittelt wird, sollte Nintedanib dauerhaft abgesetzt werden.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: Oberer Normgrenzwert	

**Besondere Patientengruppen***Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib bei Kindern im Alter von 0-18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

*Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre)*

Für ältere Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

In der Zulassungsstudie LUME-Lung 1 waren 85 Patienten (12,9% der Patienten mit einer Adenokarzinom-Histologie)  $\geq 70$  Jahre alt (medianes Alter: 72 Jahre, Bereich: 70 Jahre-80 Jahre). Es ist keine Anpassung der Anfangsdosierung aufgrund des Alters des Patienten erforderlich.

*Ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht*

Auf der Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen sind von vornherein keine Dosisanpassungen von Nintedanib erforderlich. Sicherheitsdaten für schwarze und afroamerikanische Patienten sind begrenzt.

*Nierenfunktionsstörung*

Weniger als 1% einer Einzeldosis Nintedanib wird über die Nieren ausgeschieden. Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $<30$  mL/min Kreatinin-Clearance) nicht untersucht.

### *Leberfunktionsstörung*

Nintedanib wird überwiegend biliär/fäkal ausgeschieden (>90%). Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist auf der Grundlage klinischer Daten nicht erforderlich (Child Pugh A). Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit als Child Pugh B und C klassifizierter eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Nintedanib bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

### *Art der Anwendung*

Nintedanib Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit; sie müssen unzerkaut im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja, oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Diarrhö war die am häufigsten berichtete gastrointestinale Nebenwirkung und trat in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Docetaxel auf. In der klinischen Studie LUME-Lung 1 hatte die Mehrheit der Patienten leichte bis mittelschwere Diarrhö. Diarrhö sollte bei den ersten Anzeichen mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika, zum Beispiel Loperamid, behandelt werden und kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Nintedanib erfordern.

Übelkeit und Erbrechen, zumeist von leichtem bis mittlerem Schweregrad, waren häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen. Eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Nintedanib kann trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen erforderlich sein. Unterstützende Therapiemaßnahmen gegen Übelkeit und Erbrechen können Arzneimittel mit anti-emetischen Eigenschaften mit einschließen, wie z. B. Glukokortikoide, Antihistaminika oder 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr.

Im Falle einer Dehydratation ist die Verabreichung von Elektrolyten und Flüssigkeit erforderlich. Die Elektrolytspiegel sollten überwacht werden, falls relevante unerwünschte gastrointestinale Ereignisse auftreten.

#### *Neutropenie und Sepsis*

Bei Patienten, die mit der Kombinationstherapie Nintedanib+Docetaxel behandelt wurden, wurde ein häufigeres Auftreten von Neutropenie eines CTCAE-Grades  $\geq 3$  beobachtet im Vergleich zu einer Behandlung mit Docetaxel allein. Folgekomplikationen wie Sepsis oder febrile Neutropenie wurden beobachtet.

Das Blutbild sollte während der Therapie, insbesondere während der Kombinationstherapie mit Docetaxel, überwacht werden. Häufige Kontrollen des großen Blutbildes sollten bei Patienten, die eine Behandlung mit Nintedanib in Kombination mit Docetaxel erhalten, zu Beginn jedes Behandlungszyklus und um den Nadir sowie, wenn klinisch indiziert, nach der Anwendung des letzten Kombinationszyklus durchgeführt werden.

### ***Leberfunktion***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib wurde bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Nintedanib bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Die Einnahme von Nintedanib war assoziiert mit einer Erhöhung der Leberenzyme (ALT, AST, AP) oder Bilirubin, mit einem möglicherweise höheren Risiko für Frauen. Diese Erhöhungen waren in den meisten Fällen reversibel.

Vor Beginn einer Kombinationstherapie mit Nintedanib+Docetaxel sollten Transaminasen, AP und Bilirubin untersucht werden. Die Werte sollten, wenn klinisch indiziert oder periodisch während der Behandlung überwacht werden, d. h. in der Kombinationsphase mit Docetaxel zu Beginn jedes Behandlungszyklus und monatlich, falls Nintedanib nach Absetzen von Docetaxel als Monotherapie fortgesetzt wird.

Wenn relevante Leberenzym erhöhungen gemessen werden, kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Nintedanib erforderlich sein. Andere Ursachen der Leberenzym erhöhungen sollten untersucht und entsprechende Maßnahmen nach Bedarf getroffen werden. Im Falle bestimmter Veränderungen der Leberwerte (AST/ALT >3 x ULN; Gesamtbilirubin  $\geq$ 2 x ULN und AP <2 x ULN) sollte die Behandlung mit Nintedanib unterbrochen werden. Sofern keine andere Ursache ermittelt wird, sollte Nintedanib dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Blutungen***

Eine VEGFR-Inhibition ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. In der klinischen Studie LUME-Lung 1 mit Nintedanib war die Blutungshäufigkeit in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Leichte bis mittelschwere Epistaxis stellte das häufigste Blutungsereignis dar. Die Mehrheit der tödlichen Blutungen war tumorbedingt. Es gab keine Ungleichgewichte von Atemwegs- oder tödlichen Blutungen und es wurden keine Hirnblutungen berichtet.

Patienten mit kurz zuvor aufgetretener Lungenblutung (>2,5 mL rotes Blut) sowie Patienten mit zentral gelegenen Tumoren mit radiographischem Nachweis einer lokalen Invasion der großen Blutgefäße oder dem radiographischen Nachweis von Tumorkavitation oder -nekrose wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Daher wird eine Behandlung mit Nintedanib bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### ***Therapeutische Antikoagulation***

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer erblich bedingten Blutungsneigung vor oder für Patienten, die vor dem Behandlungsbeginn mit Nintedanib Vollantikoagulation erhielten. Bei Patienten unter Dauertherapie mit niedrig dosierten niedermolekularen Heparinen oder Acetylsalicylsäure wurde keine erhöhte Blutungshäufigkeit beobachtet. Patienten, die während der Behandlung thromboembolische Ereignisse entwickelten und eine gerinnungshemmende Behandlung benötigten, durften die Behandlung mit Nintedanib fortsetzen und zeigten keine erhöhte Blutungshäufigkeit. Patienten, die begleitend Antikoagulanzen, wie Warfarin oder Phenprocoumon, erhalten, sollten regelmäßig auf Veränderungen der Prothrombinzeit, der *International Normalized Ratio* (INR) oder auf das Auftreten von Blutungen überwacht werden.

### ***Hirnmetastasen***

#### ***Stabile Hirnmetastasen***

Es wurde keine erhöhte Häufigkeit von Hirnblutungen bei Patienten mit ausreichend vorbehandelten Hirnmetastasen beobachtet, die für  $\geq 4$  Wochen vor Beginn der Behandlung mit Nintedanib stabil waren. Allerdings sollten solche Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Hirnblutung überwacht werden.

#### ***Aktive Hirnmetastasen***

Patienten mit aktiven Hirnmetastasen wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen; für diese Patienten wird eine Behandlung mit Nintedanib nicht empfohlen.

### ***Venöse Thromboembolie***

Mit Nintedanib behandelte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien einschließlich tiefer Venenthrombose. Die Patienten sollten engmaschig auf thromboembolische Ereignisse überwacht werden. Nintedanib sollte bei Patienten mit lebensbedrohlichen venösen thromboembolischen Reaktionen abgesetzt werden.

### ***Arterielle thromboembolische Ereignisse***

Die Häufigkeit arterieller thromboembolischer Ereignisse war in der Phase-III-Studie LUME-Lung 1 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Jedoch wurde eine erhöhte Häufigkeit von arteriellen thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) beobachtet, die mit einer Nintedanib-Monotherapie behandelt wurden. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln.

### ***Gastrointestinale Perforationen***

Die Häufigkeit einer gastrointestinalen Perforation war in beiden Behandlungsarmen der klinischen Studie vergleichbar. Jedoch können, basierend auf dem Wirkmechanismus, mit

Nintedanib behandelte Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen haben. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen Bauchoperationen oder einer kürzlich eingetretenen Perforation eines Hohlorgans geboten. Mit der Einnahme von Nintedanib sollte daher frühestens 4 Wochen nach einer großen Operation begonnen werden. Die Therapie mit Nintedanib sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Komplikationen bei der Wundheilung***

Basierend auf dem Wirkmechanismus kann Nintedanib die Wundheilung beeinträchtigen. In der LUME-Lung 1 -Studie wurde keine erhöhte Häufigkeit von Wundheilungsstörungen beobachtet. Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Nintedanib auf die Wundheilung durchgeführt. Die Behandlung mit Nintedanib sollte daher nur eingeleitet oder im Falle einer perioperativen Unterbrechung wieder aufgenommen werden, wenn die Wundheilung klinisch als adäquat beurteilt wird.

### ***Auswirkung auf das QT-Intervall***

Im klinischen Studienprogramm wurde unter Nintedanib keine QT-Verlängerung beobachtet. Da mehrere andere Tyrosinkinaseinhibitoren bekanntermaßen Auswirkungen auf das QT-Intervall haben, ist bei der Gabe von Nintedanib an Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftreten könnte, Vorsicht geboten.

### ***Allergische Reaktion***

Diätetische Sojaprodukte sind bekannt dafür, dass sie bei Personen mit einer Sojaallergie allergische Reaktionen einschließlich einer schweren Anaphylaxie verursachen. Patienten mit bekannter Allergie gegen Erdnussprotein haben ein erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen auf Sojapräparate.

### ***Besondere Patientengruppen***

Die Plasmaspiegel von Nintedanib stiegen linear mit dem Patientenalter an, zeigten eine inverse Korrelation zum Gewicht und waren in der Regel bei Patienten asiatischer Herkunft höher. Dies kann zu einem höheren Risiko der Entwicklung von Leberenzym erhöhungen führen. Bei Patienten mit mehreren dieser Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

In der Studie LUME-Lung 1 war die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei mit Nintedanib+Docetaxel behandelten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 50$  kg erhöht. Die Zahl der Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg war jedoch gering. Bei Patienten mit einem Gewicht  $< 50$  kg wird daher eine engmaschige Überwachung empfohlen.

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

***P-Glykoprotein (P-gp)***

Nintedanib ist ein P-gp-Substrat. Eine gleichzeitige Gabe des starken P-gp-Inhibitors Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Nintedanib in einer speziellen Arzneimittelwechselwirkungsstudie auf das 1,61-Fache bezogen auf die AUC, und auf das 1,83-Fache bezogen auf  $C_{\max}$ . In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit dem starken P-gp-Induktor Rifampicin sanken die Plasmaspiegel von Nintedanib auf 50,3% basierend auf die AUC und auf 60,3% bezogen auf  $C_{\max}$  bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin im Vergleich zur Gabe von Nintedanib allein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nintedanib können starke P-gp-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Erythromycin) die Plasmaspiegel von Nintedanib erhöhen. In solchen Fällen sollten die Patienten engmaschig auf die Verträglichkeit von Nintedanib überwacht werden. Bei Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Nintedanib erforderlich sein.

Starke P-gp-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) können die Plasmaspiegel von Nintedanib verringern. Die gleichzeitige Gabe mit Nintedanib sollte sorgfältig geprüft werden.

***Cytochrom (CYP)-Enzyme***

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgt nur zu geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege. Nintedanib und dessen Metabolite, der freie Säureanteil BIBF 1202 und dessen Glucuronid zeigten in präklinischen Studien keine Inhibition oder Induktion von CYP-Enzymen. Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit Nintedanib basierend auf dem CYP-Metabolismus wird daher als gering eingestuft.

***Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln***

Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib mit Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) veränderte die Pharmakokinetik der beiden Arzneimittel in keinem relevanten Ausmaß.

Das Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Nintedanib und hormonellen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption***

Nintedanib kann fetale Schäden beim Menschen verursachen. Mit Nintedanib behandelte Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden. Während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Nintedanib sollte eine angemessene Empfängnisverhütung angewandt werden. Da die Wirkung von Nintedanib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von Kontrazeptiva nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zusätzliche Methode der Empfängnisverhütung angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Nintedanib bei Schwangeren vor. Präklinische tierexperimentelle Studien haben jedoch für diesen Wirkstoff eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Da Nintedanib auch beim Menschen fetale Schäden verursachen kann, darf Nintedanib während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Nintedanib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Ein Schwangerschaftstest sollte zumindest vor der Behandlung mit Nintedanib durchgeführt werden.

Patientinnen sollten angewiesen werden, ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, falls sie während der Therapie mit Nintedanib schwanger werden.

Wenn die Patientin während der Behandlung mit Nintedanib schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fötus aufgeklärt werden. Der Abbruch der Behandlung mit Nintedanib sollte in Betracht gezogen werden.

### ***Stillzeit***

Es gibt keine Informationen darüber, ob Nintedanib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Präklinische Studien haben gezeigt, dass kleine Mengen Nintedanib und seiner Metabolite ( $\leq 0,5\%$  der verabreichten Dosis) in die Milch von säugenden Ratten übergangen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Nintedanib unterbrochen werden.

### ***Fertilität***

Basierend auf präklinischen Untersuchungen gibt es keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität. Es liegen keine Daten von Mensch oder Tier über mögliche Auswirkungen von Nintedanib auf die weibliche Fertilität vor.

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

Nintedanib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Nintedanib beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Daten zur Sicherheit basieren auf der weltweit durchgeführten doppelblinden randomisierten zulassungsrelevanten Phase-III-Studie LUME-Lung 1, die den Vergleich der Behandlung mit Nintedanib+Docetaxel gegenüber Placebo+Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem oder rezidiviertem NSCLC nach Erstlinien-Chemotherapie untersuchte. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), die spezifisch mit Nintedanib auftraten, waren Diarrhö, erhöhte Leberenzymwerte (ALT und AST) und Erbrechen. Tabelle 3-Y zeigt eine

Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Systemorganklassen. Angaben zu den in der LUME-Lung 1-Studie beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend beschrieben.

### **Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

Tabelle 3-Z fasst die Häufigkeiten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusammen, die in der Zulassungsstudie LUME-Lung 1 für Patienten mit NSCLC der Histologie Adenokarzinom berichtet wurden (n=320). Bei den Häufigkeitsangaben zu UAWs werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-Z: Zusammenfassung der UAWs nach Häufigkeitskategorie

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math> <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math> <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Febrile Neutropenie, Abszesse Sepsis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitverlust, Elektrolytverschiebung	Dehydratation	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie		
Gefäßerkrankungen	Blutung <sup>1</sup>	Venöse Thromboembolie, Hypertonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz		Perforation <sup>1</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen	ALT erhöht, AST erhöht, Anstieg der AP im Blut	Hyperbilirubinämie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Mukositis (einschließlich Stomatitis), Ausschlag		

<sup>1</sup> Die Häufigkeit war bei mit Nintedanib+Docetaxel behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo+Docetaxel nicht erhöht.  
ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase

***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen******Diarrhö:***

Diarrhö trat bei 43,4% ( $\geq$ Grad 3: 6,3%) der Patienten mit Adenokarzinom im Nintedanib-Arm auf. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Docetaxel auf. Die meisten Patienten erholten sich von der Diarrhö nach Unterbrechung der Behandlung, einer Behandlung mit Antidiarrhoika und einer Dosisreduktion von Nintedanib.

***Erhöhungen der Leberenzyme und Hyperbilirubinämie:***

Hepatische Nebenwirkungen traten bei 42,8% der mit Nintedanib behandelten Patienten auf. Etwa ein Drittel dieser Patienten hatten hepatische Nebenwirkungen eines Schweregrads von  $\geq 3$ . Bei Patienten mit erhöhten Leberwerten war die schrittweise Dosisreduktion entsprechend des etablierten Schemas die geeignete Maßnahme. Das Absetzen der Behandlung war nur bei 2,2% der Patienten erforderlich. Bei der Mehrzahl der Patienten waren Erhöhungen der Leberwerte reversibel.

***Neutropenie, febrile Neutropenie und Sepsis:***

Sepsis und febrile Neutropenie wurden als Folgekomplikationen einer Neutropenie berichtet. Die Häufigkeiten des Auftretens einer Sepsis (1,3%) und einer febrilen Neutropenie (7,5%) waren unter der Behandlung mit Nintedanib im Vergleich zur Placebogruppe erhöht. Es ist wichtig, das Blutbild der Patienten während der Therapie, insbesondere während einer Kombinationsbehandlung mit Docetaxel zu überwachen.

***Blutungen:***

Obwohl Blutungen erwartete Nebenwirkungen aufgrund des Wirkmechanismus von Nintedanib sind, war die Blutungsinzidenz zwischen den zwei Behandlungsgruppen (Placebo: 11,1%, Nintedanib: 10,9%) bei Patienten mit Adenokarzinom vergleichbar.

***Perforation:***

Aufgrund des Wirkmechanismus kann eine Perforation bei Patienten auftreten, die mit Nintedanib behandelt werden. Die Häufigkeit von Patienten mit einer gastrointestinalen Perforation war jedoch gering.

***Periphere Neuropathie:***

Bei der Behandlung mit Docetaxel kann bekanntermaßen eine periphere Neuropathie auftreten. Eine periphere Neuropathie wurde bei 16,5% der Patienten im Placebo-Arm und 19,1% der Patienten im Nintedanib-Arm berichtet.

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

## Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Nintedanib. Die höchste in Phase-I-Studien verabreichte Einzeldosis von Nintedanib betrug 450 mg einmal täglich. Außerdem erhielten 2 Patienten bis zu acht Tage eine Überdosis von maximal 600 mg zweimal täglich. Die beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Nintedanib überein; dies waren erhöhte Leberenzyme und gastrointestinale Symptome. Beide Patienten erholten sich von diesen Nebenwirkungen. Bei Überdosierung sollte die Behandlung unterbrochen und entsprechend allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

## Weitere Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen

### *Biotransformation*

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Nintedanib und CYP-Substraten, CYP-Inhibitoren oder CYP-Induktoren sind nicht zu erwarten, da Nintedanib, BIBF 1202 und BIBF 1202-Glucuronid weder CYP-Enzyme in präklinischen Studien inhibierten oder induzierten, noch Nintedanib durch CYP-Enzyme in einem relevanten Umfang metabolisiert wurde.

### *Transport*

Nintedanib ist ein P-gp-Substrat. Für Nintedanib wurde *in vitro* gezeigt, dass es kein Substrat oder Inhibitor von OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, oder MRP-2 ist. Nintedanib ist ebenfalls kein Substrat von BCRP. *In vitro* wurde nur ein schwaches inhibitorisches Potential auf OCT-1, BCRP und P-gp beobachtet, welchem geringe klinische Bedeutung beigemessen wird. Das gleiche gilt für Nintedanib als Substrat von OCT-1.

Weitere ausführliche Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a).

Die Gebrauchsinformation enthält keine Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die Fachinformation hinausgehen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten 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.*

Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (European Medicines Agency, 2014).

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

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

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und sieht folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; European Medicines Agency, 2014):

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Nintedanib sieht der RMP Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation.

Tabelle 3-AA fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken zusammen.

Tabelle 3-AA: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken:</b>		
Diarrhö	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.3).	Keine.
Erhöhung der Leberenzyme und Hyperbilirubinämie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 4.9, 5.2 und 5.3).	Keine.
Neutropenie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).	Keine.
Sepsis	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).	Keine.
Venöse Thromboembolie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).	Keine.
Perforationen (gastrointestinal und nicht gastrointestinal)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8).	Keine.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Blutungen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).	Keine.
Hypertonie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.8).	Keine.
<b>Wichtige potenzielle Risiken:</b>		
Arterielle Thromboembolie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4)	Keine.
Behandlung von Schwangeren und Teratogenität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.6 und 5.3).	Keine.
Leberversagen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8, 4.9, 5.2 und 5.3).	Keine.
Herzversagen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	Keine.
QT-Verlängerung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.4 und 5.1).	Keine.
<b>Fehlende Informationen:</b>		
Behandlung von stillenden Frauen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.6 und 5.3).	Keine.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2)	Keine.
Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2 und 5.2).	Keine.
Behandlung von Patienten während der Wundheilung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4).	Keine.
Behandlung von Subpopulationen mit Begleiterkrankungen des Zentralen Nervensystems (z. B. Demenz, Depression, Hirnmetastasen) oder anderen Begleiterkrankungen (z. B. Arthritis und Osteoporose)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4).	Keine.
Behandlung von Patienten mit einem Körpergewicht <50 kg	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4 und 5.2).	Keine.
<i>In vitro</i> inhibitorisches Potenzial auf organische Anionentransporter (OAT1 und OAT3)	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	Keine.
SmPC: Summary of Product Characteristics		

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; European Medicines Agency, 2014)

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

### 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 für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, dem RMP sowie dem Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel) Assessment Report der European Medicines Agency (europäischen Arzneimittelbehörde) zu Nintedanib (Vargatef<sup>®</sup>) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; European Medicines Agency, 2014).

### 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] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014a. Fachinformation Vargatef<sup>®</sup> 100 mg/150 mg Weichkapseln (Nintedanib). Stand: November 2014.
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014b. Risk Management Plan (Version 2.0). Document Number: s00020173-07. (Data on file) 02.12.2014.
- [3] European Medicines Agency. 2014. CHMP assessment report/EPAR: Vargatef (Procedure No. xy). Verfügbar: xy [Aufgerufen am xy].