

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist

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

Stand: 06.01.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 11 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 12 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 14 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 15 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 17 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 18 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 19 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 19 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 31 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 34 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 37 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 51 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 53 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 54 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 62 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 62 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 66 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 69 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 71 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 77 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 80 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 81 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 82 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 83 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 83 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 92 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 93 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 93 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 94 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 95 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 95 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 96 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 102 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.6 | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben | 103 |
| 3.6.1 | Referenzliste für Abschnitt 3.6..... | 105 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge | 20 |
| Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation | 21 |
| Tabelle 3-3: Krankheitsstadien IIIA-IIIIC im lokal fortgeschrittenen NSCLC nach Version 8 | 22 |
| Tabelle 3-4: Subklassifikationen des Stadiums IIIA mit ipsilateralem, mediastinalem Lymphknotenbefall (nach Robinson)..... | 23 |
| Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland..... | 35 |
| Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) im Jahr 2022 | 36 |
| Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 37 |
| Tabelle 3-8: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV- Patient:innen in der Zielpopulation | 46 |
| Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2025 bis 2030..... | 48 |
| Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Anzahl an GKV-Patient:innen in den Zielpopulationen für die Jahre 2026 bis 2030..... | 49 |
| Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 51 |
| Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 63 |
| Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 66 |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 69 |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 71 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 73 |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).... | 74 |
| Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in) | 76 |
| Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 77 |
| Tabelle 3-20: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO | 84 |
| Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung | 94 |

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 96

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 104

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Therapiestruktur für das NSCLC des Stadium IIIA ₃ -IIIC | 29 |
| Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Personen | 35 |
| Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet | 39 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| € | Euro |
| Abl. | Amtsblatt |
| Abs. | Absatz |
| ADT | Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ALK | Anaplastische Lymphomkinase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AST | Aspartataminotransferase |
| AUC | Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve) |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BCRP | Breast Cancer Resistant Protein (Brustkrebsresistenzprotein) |
| BfS | Bundesministerium für Strahlenschutz |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BRAF | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B |
| BSC | Best-Supportive-Care |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| cm | Zentimeter |
| C _{max} | maximale Plasmakonzentration |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| COVID 19 | Coronavirus Disease 2019 |
| CRISP | Clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of (non-)small cell lung carcinoma patients |
| CR | Complete Response (vollständiges Ansprechen) |
| CrCl | Kreatinin-Clearance |
| CRT | Chemoradiotherapie |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen) |
| ctDNA | zirkulierende Tumor-DNA |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CTIS | Clinical Trial Information System |
| CYP | Cytochrom P450 |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| d.h. | das heißt |
| DNA/DNS | Deoxyribonucleic Acid/Desoxyribonukleinsäure |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) |
| EGFRm | EGFR-Mutation/-mutiert |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| et al. | et alii/aliae/alia (und andere) |
| EU | Europäische Union |
| EURD | European Union reference dates |
| Ex19del | Exon-19-Deletion |
| FDG-PET/CT | F-18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions- Tomographie/Computertomographie |
| G1-G3 | Grading 1-3 |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| GOP | Gebührenordnungsposition |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |
| IASLC | International Association for the Study of Lung Cancer |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Version 10 |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| i.d.R. | in der Regel |
| ILD | Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung) |
| inkl. | inklusive |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU | International Unit (internationale Einheit) |
| k.A. | keine Angabe |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| KRAS | Kirsten Rat Sarcoma |
| L858R | Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin |
| LCNEC | Large cell neuroendocrine carcinoma (großzelliges neuroendokrines Karzinom) |
| LPFV | patient first visit |
| LPI | last patient in |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| m | Meter |
| M | Vorliegen von Fernmetastasen in anderen Geweben |
| M | Multilevel |
| MAH | Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen) |
| MAP | Mitogen-Activated Protein |
| MET | Mesenchymal-to-epithelial transition-Gen |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mmol | Millimol |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| ms | Millisekunden |
| N | Vorliegen und Ausmaß von regionären Lymphknotenmetastasen |
| NC | Not Classifiable (nicht klassifizierbar) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| NCI | National Cancer Institute (US-amerikanisches Krebsforschungszentrum) |
| NCT | National Clinical Trial |
| nNGM | Initiative Nationales Netzwerk für Genomische Medizin |
| Nr. | Nummer |
| NSCLC | Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| NTRK | Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase |
| o.g. | oben genannte |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| p40 | Antikörper p40 |
| PD-1 | Programmed cell death 1 |
| PD-L1 | Programmed cell death-ligand 1 (programmierter Zelltod-Ligand 1) |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFS | Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben) |
| P-gp | P-glycoprotein |
| pH | pondus hydrogenii |
| PI3 | Phosphoinositol-3 |
| PR | Partial Response (partiell Ansprechen) |
| PSUR | Periodic Safety Update Reports (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte) |
| PXR | Pregnan-X-Rezeptor |
| QTc | frequenzkorrigiertes QT-Intervall |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| RET | rearranged during transfection |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| ROS1 | c-ROS Oncogene 1 |
| S. | Seite |
| SAS | Statistical Analysis Software |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| SD | Stable Disease |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------|---|
| SJS | Stevens-Johnson-Syndrom |
| sog. | sogenannte |
| T | Ausmaß des Primärtumors |
| T790M | Aminosäuresubstitution an Position 790 im Exon 20 des EGFR, von einem Threonin zu einem Methionin |
| TEN | toxische epidermale Nekrolyse |
| TKD | Tyrosinkinasedomäne |
| TKI | Tyrosinkinaseinhibitor |
| TNM-Klassifikation | Tumor-Node-Metastases-Klassifikation (Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation) |
| TPS | Tumour Proportion Score |
| TRM | Tumorregister München |
| TTF1 | Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1 |
| U | Unilevel |
| u.a | unter anderem |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| ULN | Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normbereichs) |
| v.a. | vor allem |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | World Health Organisation |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

Des Weiteren erfolgt nachfolgend die Nutzung der Bezeichnungen „Chemoradiotherapie (CRT)“ anstelle von „Radiochemotherapie“, „platinhaltig“ anstelle von „platinbasiert“ sowie „Chemoradiotherapie“ anstelle von „definitiver Chemoradiotherapie“, da diese jeweils gleichbedeutend sind.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Osimertinib (TAGRISSO®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, wurden am 28.06.2023 im Rahmen des Beratungsgesprächs (2023-B-108) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) festgelegt (1). Hieraus werden zwei Teilpopulationen abgeleitet:

Teilpopulation 1

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Durvalumab

Teilpopulation 2

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

AstraZeneca hat am 28.06.2023 ein Beratungsgespräch beim G-BA (2023-B-108) in Anspruch genommen. Für das zu dem Zeitpunkt angefragte Anwendungsgebiet (1):

„Osimertinib (TAGRISSO®) ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.“

hat der G-BA folgende Teilpopulationen gebildet und die entsprechenden zVT wie folgt festgelegt (1):

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Durvalumab

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde der Wortlaut des Anwendungsgebietes wie folgt angepasst (2):

*„Osimertinib (TAGRISSO®) ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten **mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem** NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung **während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.**“*

Aus Sicht von AstraZeneca hat die Anpassung des Wortlautes des Anwendungsgebietes keine Auswirkung auf die durch den G-BA festgelegte zVT.

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA. Im Rahmen der Bestimmung der zVT hat laut 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) bei der Beurteilung der Versorgungssituation das zu bewertende Arzneimittel außer Betracht zu bleiben. Es ist entsprechend die tatsächliche Versorgungssituation vor Hinzutreten des zu bewertenden Arzneimittels zu berücksichtigen (3).

Nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse ist die bevorzugt durchzuführende Behandlung von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC eine platinhaltige CRT, sofern Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen. Die lokale Therapie erfolgt dabei mit kurativer Intention (4). Nichtsdestotrotz besteht auch nach der Behandlung mittels CRT für die Patient:innen ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung (5).

Eine explizite Zulassung für die Therapie bei Patient:innen, deren Krankheit nach platinhaltiger CRT nicht fortgeschritten ist, weist allein Durvalumab auf. Der monoklonale Antikörper ist seit dem Jahr 2018 für dieses Anwendungsgebiet zugelassen. Die Zulassung ist dabei beschränkt auf erwachsene Patient:innen, deren Tumore programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren (6). Laut Fachgesellschaften wird mittlerweile in Deutschland die Immuntherapie mit Durvalumab bei PD-L1-exprimierendem NSCLC im Stadium III ohne Krankheitsprogress nach abgeschlossener CRT empfohlen und ist der aktuelle Versorgungsstandard (1, 4). Mit Beschluss vom 04. April 2019 stellte der G-BA für Durvalumab aufgrund einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens basierend auf den Daten der zulassungsbegründenden Studie PACIFIC einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) für die Patientenpopulation mit PD-L1 Expression $\geq 1\%$ fest (7).

Für NSCLC-Patient:innen nach Abschluss einer CRT mit einer PD-L1 Expression <1% ist entsprechend der Leitlinien keine antineoplastische Standardtherapie etabliert. Vor dem Hintergrund eines Krankheitsstadiums, das potenziell mit Symptomen einhergeht, wird vom G-BA für diese Patientenpopulation BSC als zVT bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, und welche, auch mehrere Monate nach Abschluss der Therapie, die Erfassung und Behandlung posttherapeutischer Komplikationen umfasst, hierunter besonders radiotherapiebezogene Komplikationen wie Ösophagitis und Pneumonitis, aber auch Affektionen der Haut, des Herzens oder des Rückenmarks (1, 4, 8, 9).

Die gewählte zVT entspricht somit den aktuellen Leitlinien und der derzeitigen Versorgungsrealität.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Angaben zur zVT wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch zugrunde gelegt (Beratungsanforderung 2023-B-108; (1)). Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Osimertinib wurden der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation zu TAGRISSO® entnommen (2). Ferner wurden für den Abschnitt 3.1 die für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (4, 10) sowie Hintergrundinformationen aus der Fachliteratur herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-108: Osimertinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2023.
2. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B3, in Kraft getreten am 19. November 2024. 2024.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2022.
5. Skrzypski M, Jassem J. Consolidation systemic treatment after radiochemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;66:114-21.
6. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2024]. 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab. 2019.
8. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2021;71(5):437-54.
9. Verma V, Simone CB, 2nd, Werner-Wasik M. Acute and Late Toxicities of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2017;9(9).
10. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick zur Erkrankung

Das Lungenkarzinom (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Version 10 (ICD-10): C33-34) ist eine maligne Tumorerkrankung, die zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland gehört (1, 2). Das Lungenkarzinom ist die mit Abstand häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland. Aufgrund einer unterschiedlichen Tumorbiologie und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und dem weitaus häufiger auftretenden NSCLC differenziert, das in diesem Dossier betrachtet wird (1). Patient:innen in den frühen, lokal begrenzten Stadien des NSCLC sind in der Regel asymptomatisch (1, 3). NSCLC-spezifische Symptome wie Husten und Schmerzen treten erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf, weshalb sich die Mehrheit der Patient:innen bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befindet (3).

Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge und Einteilung in Krankheitsstadien

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

Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge

| Histologischer Subtyp | Differenzierung |
|--|--|
| Plattenepithelkarzinom | <ul style="list-style-type: none"> • verhornend • nicht verhornend (p40+, TTF1-) • basaloid (p40+/TTF1-) |
| Adenokarzinom | <ul style="list-style-type: none"> • präinvasiv (<3 cm mit <5 mm Invasion) • minimal invasiv • invasiv <ul style="list-style-type: none"> ○ G1: lepidisch ○ G2: azinär, papillär ○ G3: mikropapillär, solide • Varianten |
| Großzelliges Karzinom | <ul style="list-style-type: none"> • nicht differenziert |
| Neuroendokriner Tumor | <ul style="list-style-type: none"> • Karzinoid <ul style="list-style-type: none"> ○ typisches Karzinoid ○ atypisches Karzinoid • SCLC • großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC) |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: DGHO 2022 und Travis et al. 2015 (1, 4). | |

In Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors unterscheidet man beim Lungenkarzinom zwischen dem SCLC und dem NSCLC. Bei etwa 82,1% bis 82,6% aller Patient:innen mit Lungenkrebs in Deutschland wird ein NSCLC diagnostiziert (5-7). Diese Erkrankung wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Eine solche Einteilung hilft, die Prognose der Patient:innen abzuschätzen und ist erforderlich, um die Therapie anhand nationaler und internationaler Leitlinien unter Berücksichtigung des individuellen Zustands und der Bedürfnisse der Patient:innen festzulegen (8). Die Einteilung des Tumorbefundes erfolgt anhand des Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Nodes-Metastases, TNM)-Systems der Union for International Cancer Control (UICC) (8-11):

T: Ausmaß des Primärtumors (Primary Tumor)

N: Vorliegen und Ausmaß regionärer Lymphknotenmetastasen (Regional Lymph Nodes)

M: Vorliegen von Fernmetastasen in anderen Geweben (Distant Metastases)

Die klinische Einteilung des Lungenkarzinoms anhand der TNM-Klassifikation in der Version 8 ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Diese wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der UICC erarbeitet und ist zum 01.01.2017 in Kraft getreten.

Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation

| Deskriptor | Definition |
|-----------------------------------|--|
| Primärtumor (T) | |
| Tx | <ul style="list-style-type: none"> Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar |
| T0 | <ul style="list-style-type: none"> Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor |
| Tis | <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma in situ, rein lepidisches Wachstum (<3 cm; für Adeno- und Plattenepithelkarzinom) |
| T1 | <ul style="list-style-type: none"> Tumor ≤3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei) <ul style="list-style-type: none"> T1mi: minimal invasives, solitäres Adenokarzinom, ≤3 cm in größter Ausdehnung, überwiegend lepidisch, ≤5 mm invasiv T1a: Tumor ≤1 cm in größter Ausdehnung T1b: Tumor >1 cm, aber ≤2 cm in größter Ausdehnung T1c: Tumor >2 cm, aber ≤3 cm in größter Ausdehnung oder seltener Tumor jeder Größe, oberflächlich ausbreitend, auf die Bronchialwand begrenzte Infiltration (auch bei weiterer proximaler Ausdehnung) |
| T2 | <ul style="list-style-type: none"> Tumor >3 cm, aber ≤5 cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus 2 cm oder weiter distal der Carina, aber ohne Befall der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, Teile oder die ganze Lunge umfassend <ul style="list-style-type: none"> T2a: Tumor >3 cm, aber ≤4 cm in größter Ausdehnung T2b: Tumor >4 cm, aber ≤5 cm in größter Ausdehnung |
| T3 | <ul style="list-style-type: none"> Tumor >5 cm, aber ≤7 cm in größter Ausdehnung oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (inklusive Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard oder separater Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor |
| T4 | <ul style="list-style-type: none"> Tumor >7 cm oder jeder Größe mit Infiltration von: Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörpern, oder Carina oder separate(r) Tumorknoten in einem ipsilateralen Lungenlappen |
| Regionärer Lymphknoten (N) | |
| Nx | <ul style="list-style-type: none"> Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 | <ul style="list-style-type: none"> Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | <ul style="list-style-type: none"> Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich einer Invasion durch direkte Ausbreitung des Primärtumors) |
| N2 | <ul style="list-style-type: none"> Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten |
| N3 | <ul style="list-style-type: none"> Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten |

| Deskriptor | Definition |
|--|---|
| Fernmetastasen (M) | |
| M0 | <ul style="list-style-type: none"> Keine Fernmetastasen |
| M1 | <ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen: <ul style="list-style-type: none"> M1a: <ul style="list-style-type: none"> vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen oder Pleura/Perikard mit knotigem Befall oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss M1b: isolierte extrathorakale Metastase (auch in nicht regionalem Lymphknoten) M1c: multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: AWMF 2024 (8) und DGHO 2022 (1). | |

Im Folgenden wird auf das lokal fortgeschrittene Stadium III eingegangen. Nach der TNM-Klassifikation Version 8 ergeben sich für das Stadium III des NSCLC anhand der in Tabelle 3-3 aufgeführten Kriterien zur Tumorausbreitung und des lokoregionären Lymphknotenbefalls eine Unterteilung der Erkrankung in die Stadien IIIA, IIIB und IIIC (1). Fernmetastasen liegen hier noch nicht vor (Tabelle 3-3) (8). Zwischen den Substadien gibt es deutliche Unterschiede in den 5-Jahres-Überlebensraten. Im Stadium IIIA liegt die 5-Jahres-Überlebensrate des klinischen Stadiums bei 36%, wohingegen diese im Stadium IIIB nur noch 26% und im Stadium IIIC nur noch 13% beträgt (9, 12).

Tabelle 3-3: Krankheitsstadien IIIA-IIIC im lokal fortgeschrittenen NSCLC nach Version 8

| Krankheitsstadium | T-Deskriptor | N-Deskriptor | M-Deskriptor |
|---|--------------|--------------|--------------|
| IIIA | T1a-c | N2 | M0 |
| | T2a-b | N2 | |
| | T3 | N1 | |
| | T4 | N0 | |
| | T4 | N1 | |
| IIIB | T1a-c | N3 | M0 |
| | T2a-b | N3 | |
| | T3 | N2 | |
| | T4 | N2 | |
| IIIC | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: DGHO 2022 (1). | | | |

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird das sehr heterogene Stadium IIIA nach der Robinson-Klassifikation anhand der prä- und postoperativ diagnostizierten, mediastinalen Lymphknotenmetastasen in weitere Subtypen unterteilt (13). Diese sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Die Subklassifikation des Stadiums IIIA dient der Unterscheidung zwischen dem Ausmaß und der Lokalisation der mediastinalen Lymphknotenmetastasen, da vor allem dieses prognostisch relevant ist. Ab einem Stadium IIIA₄ ist häufig eine chirurgische Resektion der Tumormasse und der Lymphknotenmetastasen technisch nicht mehr möglich (8, 13).

Tabelle 3-4: Subklassifikationen des Stadiums IIIA mit ipsilateralem, mediastinalem Lymphknotenbefall (nach Robinson)

| Stadium | Beschreibung |
|--|--|
| IIIA ₁ | Inzidentell nachgewiesene Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstation bei postoperativer Aufarbeitung des Präparats |
| IIIA ₂ | Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer mediastinalen Lymphknotenstation (intraoperativer Schnellschnitt) und ggf. Abbruch des Eingriffs ohne Resektion |
| IIIA ₃ ^a | Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie), potenziell resektabel |
| IIIA ₄ | Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2 - 3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; nicht resektabel |
| a: Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium klinisch sinnvoll. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: DGHO 2022 (1) und Robinson et al. 2007 (13). | |

Die Klassifikation der Tumoren nach ihrem Ausbreitungsgrad stellt ein zentrales und obligates Instrument in der Diagnose und Behandlung von Lungenkarzinomen dar (8). Denn während in den frühen Stadien (Stadium I-II) – soweit möglich – eine Therapie unter Einbezug einer Operation empfohlen wird, steht in den lokal fortgeschrittenen Stadien (Stadium IIIA-IIIC) die Frage nach der Operabilität im Zentrum der interdisziplinären Falldiskussion und letztendlich der daraus resultierenden Therapieempfehlung.

Risikofaktoren

Zigarettenrauchen gilt als der bedeutendste Risikofaktor bei der Entwicklung von Lungenkrebs (1, 8). Raucher:innen weisen in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa neun- bis 24-mal höheres Risiko auf an Lungenkrebs zu erkranken, als lebenslange Nichtraucher:innen (8, 14). Bei 85% aller lungenkrebsbedingten Todesfälle konnte ein ursächlicher Zusammenhang zum aktiven Rauchen festgestellt werden (15). Ebenso besitzt Passivrauch beispielsweise durch Exposition im Haushalt oder am Arbeitsplatz lungenkanzerogene Aktivität (8, 16-18). Zigarettenrauch enthält neben Teer auch eine Vielzahl von potenziell karzinogenen und co-karzinogenen sowie entzündungsfördernden Stoffen, welche zu unkontrollierter Zellteilung und letztendlich zur Entstehung einer Krebserkrankung führen können (19, 20).

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

Neben exogenen Faktoren können auch spezifische genetische Veränderungen des Tumors, sog. Treibermutationen, zur Entstehung eines NSCLC beitragen, indem sie das Tumorstadium und die Tumormehrerung beeinflussen. Hierzu zählen u.a. aktivierende Mutationen im EGFR-, Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)-, c-ROS Oncogene 1 (ROS1)-, rearranged during transfection (RET)- und im v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)-Gen sowie Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusionen, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Translokationen und Mutationen oder Amplifikationen im mesenchymal-to-epithelial transition (MET)-Gen (1, 8, 21-23).

Die Therapieoptionen eines NSCLC sind dabei stark von Vorliegen und Art der Mutation abhängig.

EGFR-Mutationen im NSCLC

Genetische Veränderungen des Tumors bilden die Grundlage für die Typisierung des NSCLC, um zielgerichtete Therapien zu ermöglichen. Aktivierende Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne (TKD) (mutationspositive EGFR-Varianten) führen in der Regel zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors. Anti-apoptotische Signaltransduktionswege, wie der Mitogen-Activated Protein (MAP)-Kinase- und der Phosphoinositol-3 (PI3)-Kinase-Signaltransduktionsweg, werden initiiert, was folglich zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen kontrollierter Apoptose und Proliferation führt (24-27). Das Vorliegen von aktivierenden EGFR-Mutationen (EGFRm) kann zu einer erhöhten Rezeptoraktivität und dadurch zu einer erhöhten Zellproliferation führen.

Bei etwa 7,0% bis 14,2% der europäischen Patient:innen wird ein NSCLC durch eine aktivierende EGFR-Mutation verursacht (28, 29). Bei der Erstdiagnose treten am häufigsten eine Deletion im Exon 19 (Ex19del) oder eine Substitution im Exon 21 (L858R) des EGFR als sogenannte Common Mutations auf (1, 30, 31).

Symptomatik

Im Gegensatz zu anderen Krebsarten gibt es beim NSCLC keine spezifische Symptomatik und im Frühstadium ist das NSCLC häufig noch asymptomatisch. In den Krankheitsstadien des NSCLC, die für ein primär kuratives Herangehen in Frage kommen, ist der Befund eines NSCLC meist zufällig und ergibt sich im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen bei anderen Erkrankungen oder Symptomen, die nicht durch das NSCLC verursacht werden (3). Neben der Krankheitsschwere und dem Allgemeinzustand der Patient:innen korrelieren krankheitsspezifische Symptome bei Erstdiagnose mit einer schlechten Prognose (8, 32).

Um die Überlebenschancen von Patient:innen mit einem Lungenkarzinom durch eine Früherkennung zu erhöhen, haben das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und das Bundesministerium für Strahlenschutz (BfS) in Gutachten die Wirksamkeit des Lungenkrebscreenings mittels Niedrigdosis-Computertomographie (CT) bestätigt. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse ist im Mai 2024 die Verordnung über die Zulässigkeit des Lungenscreenings mittels Niedrigdosis-CT zur Lungenkrebsfrüherkennung bei Personen mit erhöhtem Risiko in Kraft getreten (33-35). Aktuell ist das Lungenscreening mittels Niedrigdosis-CT noch nicht erstattungsfähig. Zurzeit wird jedoch vom G-BA bewertet, ob in seinen Richtlinien die Niedrigdosis-CT als Screening-Programm zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung aufzunehmen ist (36).

Die große Spanne in der Häufigkeit der Symptome und klinischen Zeichen ist ein Ausdruck für die Heterogenität der Krankheitsstadien bei der Erstdiagnose (1, 8). Initial auftretende Symptome wie Schmerzen, Luftnot, Husten, teils mit blutigem Auswurf, oder andere Symptome sind regelhaft Merkmale eines fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums (1-3, 8). Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung bestimmt (37). Als Folge einer intrathorakalen Tumorausbreitung unter Beteiligung von lokalen Lymphknoten, nervaler Strukturen, Gefäßstrukturen, der Brustwand oder viszeraler Organe können weitere Symptome bei Betroffenen auftreten. Diese können beispielsweise Heiserkeit durch Infiltration des rückläufigen Kehlkopfnerve (Nervus laryngeus recurrens), Veränderungen der Hauttemperatur und partieller Muskelschwund durch Beteiligung der Nerven der oberen Extremitäten (Plexus brachialis) sowie Herabhängen des oberen Augenlids (Ptosis) und Pupillenveränderungen bei Befall des Sternenganglions (Ganglion stellatum) sein. Zudem leiden viele Patient:innen an einer sogenannten oberen Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom), bei der aufgrund einer Einflusstauung am Herzen die Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts und des Nackenbereiches sichtbar anschwellen (8, 37).

Diagnostik

Um einen anfänglichen Verdacht, z.B. aufgrund von Symptomen oder auffälligen Röntgenbefunden, abzuklären, werden klinische Untersuchungen und bildgebende Verfahren eingesetzt (1). Zu den klinischen Untersuchungen gehören, neben der körperlichen Untersuchung, die Erhebung der Krankheitsgeschichte und Rauchgewohnheiten zur Abklärung einer Prädisposition, die Feststellung der beruflichen Schadstoffexposition sowie die Feststellung von eventuellen Begleiterkrankungen und des Allgemeinzustandes (8). Darüber hinaus werden verschiedene Laborparameter erhoben (1).

Anhand bildgebender Verfahren wird das Ausmaß der Tumorerkrankung erfasst (1, 8). In Deutschland wird hierfür bei vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im Allgemeinen eine volldiagnostische CT von Thorax und Abdomen sowie eine Schädel-Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen (1, 8). Bei NSCLC der Stadien IB-IIIIB (und ggf. Stadium IA) sowie im oligometastasierten Stadium IV soll eine Ganzkörper-Fluor-18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie mit integrierter CT (FDG-PET/CT)-Untersuchung erfolgen (8, 38).

Alternativ kann eine Kombination aus Abdomen-CT und Knochenszintigraphie oder Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigraphie und Sonographie zum Einsatz kommen. Da die FDG-PET/CT genaue Informationen über die Lage von Läsionen und den Fernmetastasenstatus liefern kann, sollte diese Untersuchung stets vor invasiven Maßnahmen, wie der Bronchoskopie oder der Mediastinoskopie, durchgeführt werden. Unterstützend kann eine MRT oder ein transthorakaler Ultraschall verwendet werden, um eine mögliche Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe beurteilen zu können (1, 8).

Zur histopathologischen Untersuchung und phänotypischen Charakterisierung können in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation des Tumors Biopsien entnommen werden (8, 37). Da eine Ausdehnung der Tumorerkrankung im Mediastinum mitentscheidend für die Prognose und das Therapieregime der betroffenen Patient:innen ist, sollte bei Verdachtsmomenten in der Bildgebung (CT oder FDG-PET/CT) eine feingewebliche Untersuchung des mediastinalen Lymphknotenbefalls erfolgen. Die Probeentnahme erfolgt häufig mittels Bronchoskopie und/oder Ösophagoskopie und ultraschall-gesteuerter Feinnadelaspiration/-stanze. Bei diskrepantem Befund zwischen Bildgebung und Pathologie sollten ergänzend chirurgische Verfahren wie die Mediastinoskopie oder eine Thorakoskopie zur finalen Diagnosesicherung eingesetzt werden (8). Die Gewinnung von Tumorgewebe oder -zellen beim nicht operablen Stadium III ist eine Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung. Für ein multimodales Therapiekonzept sollten zudem immunhistochemische und molekulardiagnostische Maßnahmen für eine weitere Charakterisierung des Tumors durchgeführt werden (1).

Das Therapiespektrum beim fortgeschrittenen NSCLC wurde durch die Zulassung sog. Immuncheckpointinhibitoren (gegen programmed cell death 1 (PD-1) oder PD-L1 gerichtete Antikörper) deutlich erweitert. Eine Expression des T-Zellrezeptor-spezifischen Liganden, PD-L1, auf der Tumorzelloberfläche führt zu einer Herabregulierung der antitumoralen Aktivität zytotoxischer T-Zellen. Eine Blockade der PD-L1/PD-1-Achse durch Verabreichung von Immuncheckpointinhibitoren kann die hemmende Interaktion von Tumor- und T-Zellen verhindern und die Antitumoraktivität der T-Lymphozyten reaktivieren (39, 40). Da eine Korrelation zwischen immunhistochemisch nachgewiesener PD-L1-Expression und dem Ansprechen auf eine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren besteht, sollte für ein multimodales therapeutisches Vorgehen bei Patient:innen mit NSCLC im Rahmen der Primärdiagnostik eine immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expression durchgeführt werden. Dabei soll das Ergebnis als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumor Proportion Score, TPS) angegeben werden (8). Beim Nachweis einer PD-L1-Tumorexpression $\geq 1\%$ ist im inoperablen Stadium III die CRT, gefolgt von PD-L1-Inhibition durch Durvalumab der derzeitige Behandlungsstandard (1, 8). Bei Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ schließt sich nach der CRT eine BSC an.

Da das Tumorgewebe eine Vielzahl genetischer, therapeutisch relevanter Aberrationen aufweisen kann, empfehlen aktuelle Leitlinien neben einer immunhistochemischen Bestimmung eine molekulargenetische Typisierung anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes (1, 8). Die Analyse von peripherem Blut (sogenannte Liquid Biopsy) gewinnt hierbei zunehmend an Bedeutung, da sie eine minimalinvasive Bestimmung potenzieller Treibermutationen ermöglicht, die den/die Patient:in nur gering belastet.

Aufgrund der hohen Sensitivität molekularbiologischer Methoden sind bereits geringe Mengen von Tumor-Desoxyribonukleinsäure (DNS) ausreichend für die Charakterisierung des Tumors, die entsprechend aus Gewebe oder Blut extrahiert werden können (41-43). Außerdem kann die Blutentnahme dezentral und wohnortnah durchgeführt werden (44).

Die Identifikation von Treibermutationen ermöglicht eine molekular stratifizierte, zielgerichtete Therapie. In den letzten Jahren konnten v.a. beim Adenokarzinomsubtyp des NSCLC therapeutisch relevante Treibermutationen identifiziert werden (45, 46). Die häufigsten Treibermutationen treten dabei in den Genen KRAS, EGFR, ALK, BRAF, MET, RET, ROS1, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) und NTRK auf (47). Im lokal fortgeschrittenen Stadium wird eine Testung auf die o.g. Treibermutationen von den aktuellen Leitlinien nur dann empfohlen, wenn sie therapie relevant ist (1, 8). Bisher bestand eine Therapie relevantanz nur bei operablen Krankheitssituationen. Für inoperable, lokal fortgeschrittene Stadien war im vorliegenden Anwendungsgebiet hingegen eine Testung nicht therapie relevant und wurde daher in der Regelversorgung bis zur Zulassung von Osimertinib nicht durchgeführt.

Therapieempfehlungen für die Behandlung des inoperablen NSCLC

Wie bereits beschrieben ist das Stadium III sehr heterogen. Unter Maßgabe einer kurativen Therapieintention werden in der Regel multimodale Therapiekonzepte unter Einsatz einer Operation oder einer CRT angewendet. Die Frage nach der Operabilität steht im Stadium III somit im Zentrum der Therapieerwägungen. Die Beurteilung der Operabilität ist mehrdimensional. Sie berücksichtigt onkologisch/prognostische (TNM-Klassifikation/UICC Stadium), anatomisch-technische (technische Resektabilität) und patientenindividuelle Faktoren (u.a. Allgemeinzustand, Lungenfunktion, Komorbiditäten, Therapiewunsch) und sollte immer interdisziplinär im Rahmen einer Tumorkonferenz festgelegt werden (1, 8).

Die (inter-)national als Standardtherapie beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinom angesehene Methode ist die CRT, sofern Tumorausdehnung und Allgemeinzustand des Patienten bzw. der Patientin dies zulassen (1, 8, 23). Der Therapieanspruch der CRT ist hier kurativ. Folglich ist das Ziel einer CRT, auf das gesamte detektierte Tumorgewebe eine für die Zellen letale Strahlendosis zu applizieren.

Die Chemotherapie beinhaltet eine platinhaltige Kombination. Hierbei werden häufig Vinorelbin, Etoposid, oder Paclitaxel als Kombinationspartner eingesetzt. Die platinhaltige Chemotherapie soll nach Möglichkeit simultan mit der Strahlentherapie verabreicht werden (1, 8, 48). Bei Nichteignung für eine simultane CRT kann ebenfalls eine sequenzielle CRT erfolgen, auch eine alleinige Radiotherapie (bei Nichteignung für CRT) kann alternativ in Erwägung gezogen werden. Das Ansprechen auf die CRT wird mittels Bildgebung überprüft (8). Im Gegensatz zur operativen Therapie, bei der die vollständige Resektion histologisch am Resektat überprüft werden kann, kann mit der bildgebenden Methodik eine komplette Eradikation der Tumorzellen nicht nachgewiesen werden. Das Ziel einer CRT ist jedoch, das gesamte detektierte Tumorgewebe mit einer für die Zellen letalen Dosis zu bestrahlen. Bildmorphologisch lässt sich zwar auch nach der Bestrahlung in den meisten Fällen weiterhin eine Raumforderung nachweisen, welche im besten Fall jedoch keine vitalen Tumorzellen mehr enthält und somit nur noch reaktiv verändertem Gewebe im Sinne einer Entzündungsreaktion und Narbenbildung entspricht. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung wird daher von einem Progress gesprochen, da zumindest bildmorphologisch immer eine Raumforderung messbar war.

Der Begriff Progress wird im Folgenden daher als Wiederauftreten/Fortschreiten der Erkrankung beschrieben, was sich in der fehlenden Möglichkeit des Nachweises der Tumorfreiheit begründet, eine potenzielle Kuration aber nicht ausschließt.

Im Anschluss an die CRT ist eine Konsolidierung mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab empfohlen, wenn der Tumor während oder nach der CRT nicht fortgeschritten ist (23, 49). Dabei ist der Einsatz entsprechend der Zulassung der European Medicines Agency (EMA) auf Patient:innen mit einer Expression von PD-L1 auf den Zelloberflächen von $\geq 1\%$ der Tumorzellen beschränkt (1, 8). Für Patient:innen mit einer PD-L1 Tumorexpression $< 1\%$ ist gemäß den vorliegenden Leitlinien keine antineoplastische Standardtherapie etabliert. Da dieses Krankheitsstadium potenziell mit Symptomen einhergeht, sollte eine BSC erfolgen, d. h. eine patientenindividuelle Therapie, die eine bestmögliche, optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (50).

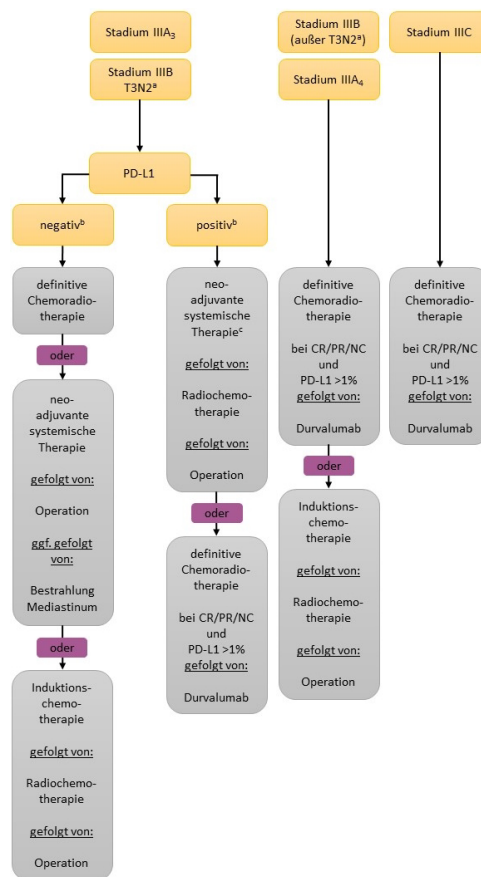


Abbildung 3-1: Therapiestruktur für das NSCLC des Stadium IIIA₃-IIIC

Gemäß Leitlinie sind die Therapieempfehlungen abhängig vom Stadium der Erkrankung. Die Einteilung der NSCLC-Stadien erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation Version 8. Die TNM-Klassifikation gibt Auskunft über Größe und Ausmaß des Tumors (T), das Vorliegen und Ausmaß regionärer Lymphknoten (N)-metastasen sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M) in anderen Geweben und Organen. In Abbildung 3-1 sind die Therapieempfehlungen für die lokal fortgeschrittenen Stadien (IIIA_{3/4}, IIIB und IIIC) gemäß Leitlinie aufgeführt (1). a: Das pT3 Kriterium kann aufgrund der Tumorgöße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 – 7 cm erfüllt sein.

b: Ein negativer Status bezeichnet eine PD-L1-Expression $< 1\%$ und ein positiver Status eine Expression $\geq 1\%$.

c: Die neoadjuvante systemische Therapie beinhaltet eine platinhaltige Kombinationschemotherapie in Kombination mit Nivolumab.

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach DGHO 2022 (1).

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieziele und therapeutischer Bedarf in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC

Im lokal fortgeschrittenen Stadium besteht grundsätzlich ein kurativer Therapieanspruch. Dies setzt eine lokal ablative Behandlung allen detektierten Tumorgewebes voraus. Wenn in der interdisziplinären Tumorkonferenz unter Berücksichtigung der Mehrdimensionalität der Entscheidungsfindung (Stadium, individuelle Tumorausbreitung, technische Resektabilität, funktionelle Operabilität im Sinne von Komorbiditäten und Lungenfunktion sowie Patientenwunsch) eine Inoperabilität festgestellt wurde, ist die CRT die lokal ablative Therapie der Wahl. Das oberste Ziel der Behandlung ist die vollständige Entfernung des detektierten Tumorgewebes sowie die dauerhafte Vermeidung eines Wiederauftretens/Fortschreitens der Erkrankung und damit die Erreichung der Kuration (1, 8).

Die von der Erkrankung betroffenen Patient:innen leiden unter sozialen Herausforderungen wie Arbeitsunfähigkeit oder dem Einfluss der Erkrankung auf die Familie, aber auch unter psychologischen Herausforderungen wie z.B. Zukunftsängsten (51). Besonders die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung, d.h. die Sorge vor dem Scheitern des Heilungsversuchs, stellt eine der größten Belastungen für Krebspatient:innen dar (51-53). Ein Progress in ein metastasiertes Tumorstadium und unter Beteiligung von Hirnmetastasen geht bei den betroffenen Patient:innen mit zusätzlichen starken Beeinträchtigungen (z.B. neurokognitive und funktionale Defizite), einer Palliativversorgung und damit verbundenen Nebenwirkungen einher (1, 23, 54).

Trotz erfolgreicher CRT besteht bei den Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC weiterhin ein hohes Risiko, für ein Wiederauftreten/ein Fortschreiten der Erkrankung. Etwa 80% bis 91% der Patient:innen sind innerhalb der auf die Behandlung folgenden drei bis fünf Jahre von einem Wiederauftreten/ein Fortschreiten der Erkrankung betroffen (55-58). Die absolute Überlebensrate liegt, je nach abgeschlossenem CRT-Regime, nach drei Jahren bei 18,1% bis 23,8% und verringert sich auf 10,6% bis 15,1% nach fünf Jahren (57).

Aktuelle Leitlinien empfehlen daher als konsolidierende Standardtherapie im Anschluss an die CRT bei ausgeschlossener Krankheitsprogression und gegebener PD-L1-Expression in $\geq 1\%$ der Tumorzellen eine Behandlung mit dem PD-L1-Inhibitor Durvalumab für ein Jahr, entsprechend der Zulassung von Durvalumab (1, 8, 23).

Somit steht Patient:innen mit einer PD-L1-Expression mit Durvalumab eine hochwirksame Therapieoption zur Verfügung (59, 60). Die Behandlung mit Durvalumab führte im Vergleich zu Placebo zu einem statistisch signifikant verlängerten, progressionsfreien Überleben (progression free survival, PFS) (59). In einer Langzeitbeobachtung führt die Behandlung mit Durvalumab außerdem zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben (58, 60). Jedoch zeigen diese Daten ebenfalls, dass innerhalb von 5 Jahren weiterhin ein hohes Risiko besteht, einen Progress nach konsolidierender Durvalumab-Gabe zu erleiden. Die Wahrscheinlichkeit einen Progress nach 5 Jahren zu erleiden, lag gemäß Kaplan-Meier-Schätzung bei 64,2% (PD-L1 \geq 1%). Dieser erfolgte im Median nach 24,9 Monaten (58).

Diese Standardtherapie wird aktuell ohne Berücksichtigung molekularer Treibermutationen wie aktivierende EGFRm, eingesetzt, da eine Testung auf diese bisher keine Therapierrelevanz hatte. Für Patient:innen mit einer PD-L1-Tumorexpression $<1\%$ steht gemäß den vorliegenden Leitlinien keine antineoplastische Therapie zur Verfügung (1). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollte patientenindividuell eine bestmögliche, optimierte, unterstützende Behandlung erfolgen, welche die Erhebung und Behandlung posttherapeutischer Komplikationen, insbesondere radiotherapiebezogener Komplikationen wie Ösophagitis und Pneumonitis, aber auch Affektionen der Haut, des Herzens oder des Rückenmarks, auch mehrere Monate nach Abschluss der CRT, umfasst (50, 61, 62).

Besonders vulnerabel, nach CRT einen Progress zu erleiden, sind Patient:innen mit einer EGFR-Mutation (55). Zurückzuführen ist der Progress vorrangig auf die Entwicklung von Fernmetastasen, insbesondere im Gehirn (63). Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Patient:innen mit EGFRm und Patient:innen mit Wildtyp-EGFR (55). Während 76,1% der Patient:innen mit EGFRm nach einer alleinigen CRT Fernmetastasen ausbilden, sind dies 61,2% der Patient:innen mit Wildtyp-EGFR. Darunter weisen 38,8% der Patient:innen mit EGFRm Metastasen im Gehirn auf, im Gegensatz zu 12,7% der Patient:innen mit Wildtyp-EGFR (55).

In der Gesamtschau wird ersichtlich, dass für NSCLC-Patient:innen im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium, deren Tumoren EGFR-Mutationen aufweisen, nach einer CRT ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Dieser erklärt sich hauptsächlich durch fehlende spezifische, zielgerichtete Therapieoptionen. Diese Behandlungen sollten:

- Ein Wiederauftreten/Fortschreiten der Erkrankung (inkl. der Bildung von Fern- und Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen) verhindern,
- auf lange Sicht zur Verlängerung der Überlebenszeit beitragen
- und gleichzeitig die gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Therapie aufrechterhalten
- sowie eine geringe Kurz- und Langzeittoxizität aufweisen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib

Der zuvor beschriebene therapeutische Bedarf kann durch Osimertinib gedeckt werden.

Osimertinib ist eine hochspezifische, zielgerichtete und wirksame Therapieoption für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren aktivierende EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen.

Osimertinib ist ein potenter, oral einzunehmender, selektiver, irreversibler EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der als TKI der dritten Generation sowohl gegen aktivierende EGFR-Mutationen (v.a. Ex19del und L858R) als auch gegen TKI-resistenzverleihende Mutationen im EGFR-Enzym, wie die T790M-Mutation, wirksam ist und eine erhöhte ZNS-Gängigkeit aufweist (64). Osimertinib ist bereits zur Behandlung von frühen operablen Stadien in der Adjuvanz sowie in der palliativen Therapiesituation auch für lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadien des EGFRm NSCLC zugelassen (1, 8, 65). Durch den Wirkmechanismus von Osimertinib können die Entwicklung und das Wachstum von (ZNS-) Metastasen und das Fortschreiten der Erkrankung erheblich verzögert oder sogar verhindert werden (65). So wurde in der Studie LAURA das mediane PFS durch die Behandlung mit Osimertinib von 5,6 Monaten auf 39,1 Monate verlängert (66, 67). Damit konnte entscheidend zu einem wichtigen Therapieziel des NSCLC und zu einer systemischen Kontrolle der Erkrankung beigetragen werden (65, 68, 69), wodurch sich die Prognose der Patient:innen entscheidend verbessert. Somit kann mit Osimertinib die bisherige Therapielücke des in kurativer Intention behandelten, lokal fortgeschrittenen, inoperablen EGFRm NSCLC geschlossen werden. Des Weiteren birgt Osimertinib durch seine geringe Bindungsaffinität zur Wildtypform des EGFR und zu strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen nur ein geringes Nebenwirkungspotenzial (65, 70-72).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass bis zur Zulassung von Osimertinib keine spezifische, zielgerichtete Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbar war. Durch Osimertinib steht nun eine hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption des EGFRm NSCLC zur Verfügung, die gut verträglich ist und das Risiko des Wiederauftretens/Fortschreitens der Erkrankung nach CRT bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität weiter reduzieren kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel 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 beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für Deutschland liegen keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten zum EGFR-mutierten NSCLC vor, daher beziehen sich die allgemeinen Darstellungen der Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom insgesamt (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 C33 und C34). Die Basis dafür bilden die Publikationen des Robert Koch-Instituts (RKI) (2, 73, 74).

Inzidenz

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und der dritthöchsten bei Frauen. Für das Jahr 2022 wurden seitens des RKI 32.922 Neuerkrankungen bei Männern und 23.655 Neuerkrankungen bei Frauen erfasst (siehe Tabelle 3-5) (74). Dies entspricht einer altersstandardisierten Erkrankungsrate (alter Europastandard) von 48,9 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern bzw. 31,8 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen (74). Im letzten RKI-Krebsregisterband mit Daten für die Jahre 2019/2020 wurde aufgrund der Coronavirus Disease 2019 (COVID 19)-Pandemie seitens des RKI auf eine Prognose für die Folgejahre bis 2024 verzichtet (73, 74). Insgesamt ist eine mögliche Unterschätzung der Inzidenzraten bedingt durch die COVID 19-Pandemie nicht auszuschließen.

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

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

| Inzidenz | 2019 | | 2020 | | 2022 ^c | |
|--|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|
| | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer |
| Neuerkrankungen | 23.720 | 35.890 | 22.590 | 34.100 | 23.655 | 32.922 |
| Rohe Erkrankungsrate ^a | 56,3 | 87,5 | 53,6 | 83,1 | - | - |
| Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b} | 33,4 | 55,0 | 31,4 | 51,8 | 31,8 | 48,9 |
| Medianes Erkrankungsalter | 69 | 70 | 69 | 70 | - | - |

a: je 100.000 Personen
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
c: Nachträgliche Erfassung seitens des RKI
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Modifiziert nach RKI-Krebsregisterband 2019/2020 (73) und Erfassung des RKI für das Jahr 2022 (74).

In Bezug auf die Neuerkrankungen bestehen wesentliche alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern liegt eine wesentlich höhere Inzidenz des Lungenkarzinoms vor als bei Frauen. Für das mediane Erkrankungsalter liegen nur Daten bis zum Jahr 2020 vor. Bei Männern lag dieses in den Jahren 2019/2020 bei 70 Jahren und bei Frauen bei 69 Jahren (siehe Tabelle 3-5) (73). Aus den Daten des RKI-Krebsregisterbandes für die Jahre 2019/2020 wird außerdem ersichtlich, dass die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter ansteigt. Die Höchstwerte werden bei Männern in der Altersgruppe der 75 bis 79-Jährigen erreicht, bei den Frauen in der Altersgruppe der 70 bis 74-Jährigen. Bei Kindern und Jugendlichen treten Lungenkarzinome äußerst selten auf (siehe Abbildung 3-2).

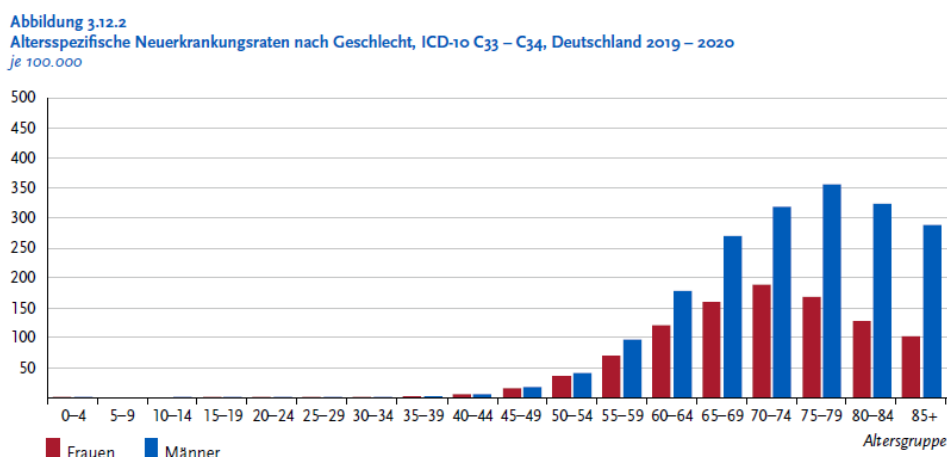


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Personen

Quelle: Entnommene Abbildung 3.12.2 aus (73).

5-Jahres-Prävalenz

Das RKI gibt die 5-Jahres-Prävalenz an als die Anzahl an lebenden Personen zu einem bestimmten Stichtag, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre (z.B. 2016-2020) neu erkrankt sind (2, 73, 74).

Für das Jahr 2022 lag die 5-Jahres-Prävalenz bei 55.500 Männern und 41.300 Frauen. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2022 somit bei 96.800 Patient:innen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) im Jahr 2022

| Prävalenz | Männer | Frauen | Gesamt |
|---|--------|--------|--------|
| 5-Jahres-Prävalenz C33-C34 | 55.500 | 41.300 | 96.800 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modifiziert nach Erfassung des RKI für das Jahr 2022 (74). | | | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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 sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|-------------------------------------|---|---|
| Osimertinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. | Teilpopulation 1^a | 145 ^c (78-212) | 127 ^c (68-186) |
| | Teilpopulation 2^b | 139 ^c (75-203) | 122 ^c (66-178) |
| <p>a: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.</p> <p>b: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.</p> <p>c: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Eigene Berechnungen (75).</p> | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

Für Deutschland liegen zur Anzahl erwachsener Patient:innen mit NSCLC mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, keine veröffentlichten Daten vor. Daher wird unter Verwendung von Publikationen die Zielpopulation im Folgenden schrittweise hergeleitet (Abbildung 3-3). Bei Nennung der zugehörigen Seitenzahlen der verwendeten Quellen wird sich auf die Angaben der Originalpublikation bezogen. Zudem wird mit gerundeten Zahlenwerten gearbeitet.

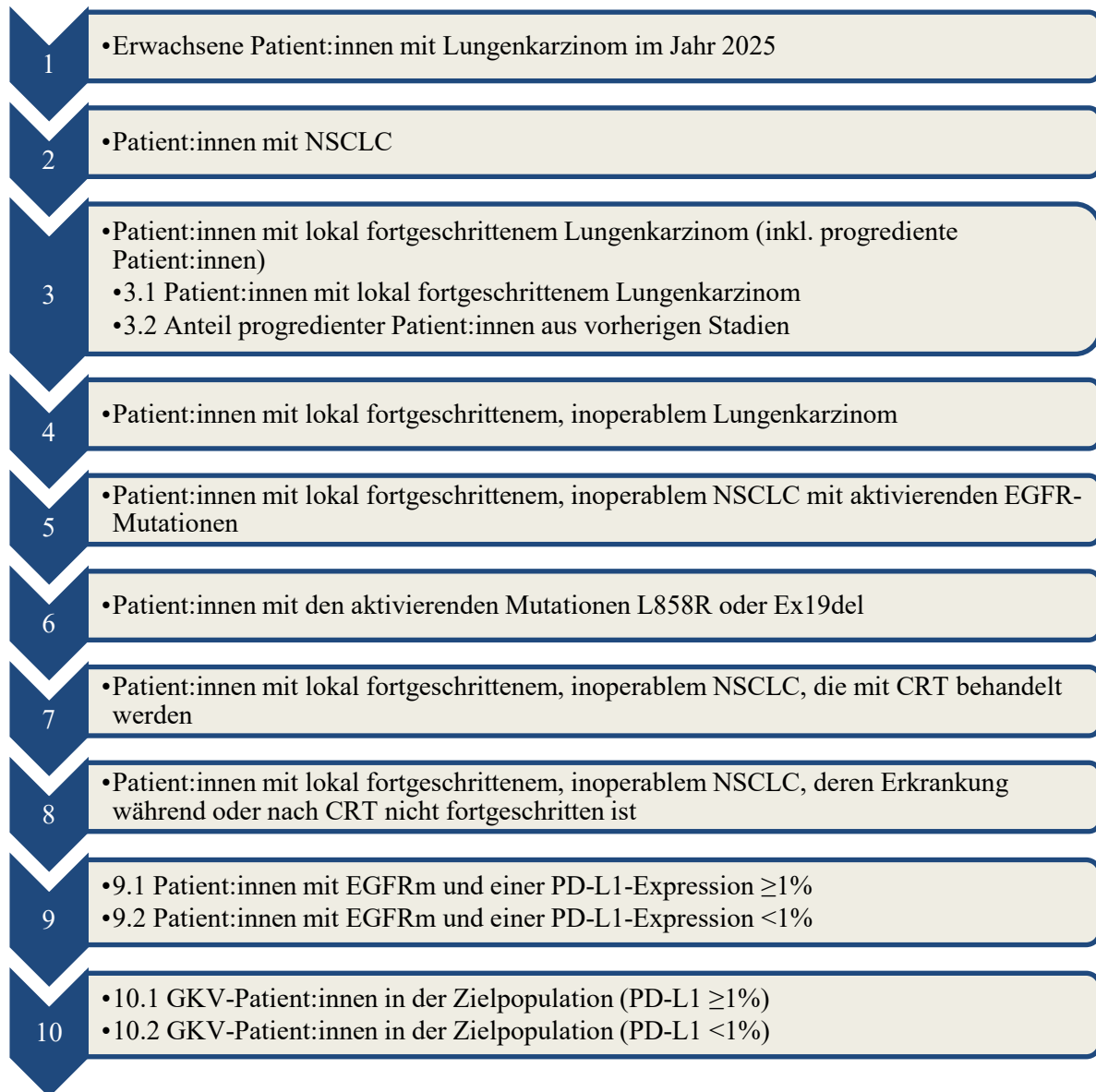


Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1. Schritt (Erwachsene Patient:innen mit Lungenkarzinom im Jahr 2025)

Für die Berechnung der Zielpopulation zum vorliegenden Anwendungsgebiet dient die in Tabelle 3-9 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2025 als Ausgangswert. Hieraus ergeben sich für das Jahr 2025 **55.484** inzidente Patient:innen mit Lungenkrebs in Deutschland (Tabelle 3-8).

2. Schritt (Patient:innen mit NSCLC)

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

Die ADT besteht aus 27 klinischen Registern aus 14 Bundesländern (Stand: Februar 2020) und verfügt derzeit über mehr als 281.482 Datensätze aus den Jahren 2000 bis 2018. Gemäß ADT (Seite 10) gehören 82,6% aller bösartigen Lungentumore zur Gruppe des NSCLC (Patient:innen mit Lungenkarzinom abzüglich der Patient:innen mit SCLC: 100% - 17,4%) (5).

Das TRM betrachtet eine Population im Einzugsgebiet von München von 4,92 Millionen in den Diagnosejahren 1988 bis 2020. Aus den Daten des TRM (jeweils Seite 1) lässt sich ein Anteil von 82,1% NSCLC-Patient:innen (ICD-10 C34) ableiten (Anzahl Patient:innen mit NSCLC geteilt durch die Summe der Patient:innen mit NSCLC und SCLC: $29.100 / (29.100 + 6.356) \times 100$) (6, 7).

Auf Basis der herangezogenen Quellen ergibt sich mit 82,1% die Untergrenze von **45.552** Patient:innen sowie mit 82,6% die Obergrenze von **45.830** Patient:innen.

3. Schritt (Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom inkl. progrediente Patient:innen)

Die prozentualen Anteile der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom im Stadium III können mittels Daten aus dem aktuellen Jahresbericht Lunge 2024 näherungsweise ermittelt werden (76). Hier werden die nicht-operativen sowie operativen Primärfälle mit Lungenkarzinom nach Stadium angegeben (Seite 8). Bezogen auf die Gesamt-Primärfälle entfallen 11,02% auf Stadium IIIA, 8,54% auf Stadium IIIB und 3,84% auf Stadium IIIC (76). Diese Anteile wurden auf die untere und obere Spanne der Patient:innen mit NSCLC angewendet und addiert. Dies entspricht einer Spanne von **10.659** bis **10.724** NSCLC-Patient:innen im Stadium III (*Schritt 3.1*).

Die operablen Primärfälle mit Lungenkarzinom schließen nicht nur NSCLC-Fälle, sondern auch SCLC- oder sonstige Lungenkarzinomfälle ein, die gemäß Leitlinien ebenfalls eine CRT erhalten können (77). Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass nur etwa 17,4% (Datengrundlage ADT 2020, Seite 10) bis 17,9% (eigene Berechnung auf Datengrundlage TRM 2022, Seite 1) der Lungentumore als SCLC kategorisiert werden und im lokal fortgeschrittenen Stadium lediglich ca. 30% der Patient:innen vorstellig werden (Leitlinie SCLC 2023, Seite 16) (5, 7, 77). Daher ergibt sich für SCLC-Primärfälle ein nur sehr kleiner Anteilswert. Folglich kommt es bei der Ermittlung der NSCLC-Patient:innen in den lokal fortgeschrittenen Stadien zu einer Überschätzung der Zahlen, die jedoch als gering eingestuft wird.

Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Patient:innen aus den früheren Stadien IA-IIB des NSCLC in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progrediert. Die dafür benötigten prozentualen Anteile für die frühen Stadien IA bis IIB können näherungsweise dem Jahresbericht Lunge 2024 (Seite 8) entnommen werden (IA: 14,65%; IB: 5,40%; IIA: 1,81%; IIB: 6,83%) (76). Aus den Anteilen ergeben sich in der Summe 13.069 bis 13.149 Patient:innen mit NSCLC in frühen Stadien, die im Folgenden berücksichtigt werden.

Der prozentuale Anteil an Patient:innen, der in ein lokal fortgeschrittenes Stadium progrediert, wird mit Hilfe des TRM 2022 (Seite 11) ermittelt (*Schritt 3.2*) (6).

In den auf 22.645 NSCLC-Patient:innen basierenden Daten des TRM aus dem Jahr 2022 (Seite 11) wird für die Diagnosejahre 1988 bis 2020 ein Anteilswert von 9,20% Patient:innen angegeben, die innerhalb von 15 Jahren in Form eines lokoregionären Rezidivs progredieren (6). Unter Berücksichtigung des aufgeführten Anteils von 9,20% ergibt sich, bezogen auf Patient:innen in den Stadien IA bis IIB, eine untere Spanne von 1.202 und eine obere Spanne von 1.210 progredienten Patient:innen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer Überschätzung der Zahlen kommt, da ein Anteil der progredienten Patient:innen ggf. nur noch palliativ und somit außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes behandelt wird.

Die jeweilige Anzahl progredienter Patient:innen wird auf die Patient:innen des Stadium III aufaddiert, sodass sich eine Spanne von **11.862** bis **11.934** Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom inkl. progredienter Patient:innen, ergibt.

4. Schritt (Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom)

Unter den Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (inkl. progrediente Patient:innen) werden im *Schritt 4* die Patient:innen mit inoperablem Lungenkarzinom betrachtet. Der prozentuale Anteil der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom im Stadium III kann hierbei mittels Daten aus dem aktuellen Jahresbericht Lunge 2024 (Seite 8) näherungsweise ermittelt werden (76). Hier lässt sich von den insgesamt 6.170 Primärfällen im Stadium III ein Anteil von 70,58% an nicht-operativen Primärfällen im Stadium III berechnen (Anzahl der nicht-operativen Primärfälle im Stadium III geteilt durch die Summe der Primärfälle im Stadium III: $4.355/6.170 \times 100$). Dieser Anteil wurde auf die in *Schritt 3* ermittelte untere und obere Spanne der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (inkl. progredienter Patient:innen) angewendet. Daraus ergibt sich eine Spanne von **8.372** bis **8.432** Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom im Stadium III.

5. Schritt (Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

Bei Vorliegen von lokal fortgeschrittenen, inoperablen Therapiesituationen ist bisher keine Testung auf eine Mutation im EGFR empfohlen, daher werden zur Bestimmung des Anteils an NSCLC-Patient:innen mit nachgewiesener, aktivierender EGFR-Mutation die Quellen Frost et al. 2022 und Griesinger et al. 2021 aus dem palliativen Setting herangezogen (28, 29).

Frost et al. (2022) beschreiben in ihrem Editorial zum Lungenkrebs in Deutschland die Ergebnisse der Initiative Nationales Netzwerk für Genomische Medizin (nNGM) der Gruppe Lungenkrebs der Universität Köln, an der 23 deutsche Studienzentren teilnehmen (28). Basierend auf insgesamt 25.730 konsekutiv genotypisierten Patient:innen mit NSCLC der Stadien III-IV wurden die Anteile verschiedener aktivierender Mutationen des NSCLC identifiziert. Für den Anteil an EGFRm-Patient:innen in Deutschland wird auf Seite 746 ein unterer Anteilswert von 7,0% angegeben.

Griesinger et al. (2021) beschreiben die Ergebnisse des offenen, nicht-interventionellen, prospektiven, multizentrischen Clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of (non-)small cell lung carcinoma patients (CRISP)-Registers, das demografische und tumorspezifische Daten sowie Daten aus Biomarkertests und der Vorbehandlungen von NSCLC-Patient:innen der Stadien IIIB-IV aus über 150 Studienzentren, Krankenhäusern und onkologischen Praxen in Deutschland beinhaltet (29). Auf Seite 179 lässt sich aus den Ergebnissen der Testung auf aktivierende Treibermutationen von 3.717 Patient:innen innerhalb der Jahre 2015 bis 2019 für den Anteil an EGFRm-Patient:innen ein oberer Anteilswert von 14,2% entnehmen.

Entsprechend ergibt sich mit den Anteilswerten von 7,0% und 14,2% eine untere Grenze von **586** Patient:innen bzw. eine obere Grenze von **1.196** Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die eine EGFR-Mutation aufweisen.

6. Schritt (Patient:innen mit den aktivierenden Mutationen L858R oder Ex19del)

Für den Anteil der Substitutionsmutation L858R und der Ex19del unter allen aktivierenden EGFR-Mutationen werden die Publikationen Gahr et al. 2013 und Faehling et al. 2017 herangezogen (78, 79).

Gahr et al. (2013) untersuchten im Rahmen einer süddeutschen, multizentrischen Studie 1.201 NSCLC-Patient:innen mit kaukasischer Herkunft auf ihren EGFR-Mutationsstatus. Unter diesen 1.201 NSCLC-Patient:innen wurde in 118 Fällen eine aktivierende EGFR-Mutation identifiziert (Seite 1823, Tabelle 2a). Der Anteil der Patient:innen mit einer L858R-Mutation (Seite 1823, Tabelle 2b) betrug mit 28 Fällen 23,7% aller aktivierenden EGFR-Mutationen, wohingegen der Anteil der Deletion im Exon 19 mit 73 Fällen auf 61,9% beziffert wurde (Seite 1823, Tabelle 2a). Insgesamt beläuft sich damit der Anteil der aktivierenden Mutationen L858R und Ex19del auf 85,6% (79).

Faehling et al. (2017) analysierten den EGFR-Mutationsstatus von 824 Patient:innen überwiegend kaukasischer Herkunft, die in den Jahren von 2006 bis 2015 in süddeutschen Kliniken die Diagnose NSCLC erhielten. Unter 44 EGFR-mutationspositiven Testresultaten, gelistet in Tabelle 1 auf Seite 77900, handelte es sich in 12 Fällen (27,3%) um eine L858R-Mutation und in 27 Fällen (61,4%) um eine Deletion im Exon 19 (78). Der Anteil an Patient:innen mit den aktivierenden Mutationen L858R und Ex19del beträgt damit in Summe 88,7%.

Aus diesen Anteilswerten ergibt sich für Patient:innen mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium, die die aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del aufweisen, eine Untergrenze von **502** Patient:innen und eine Obergrenze von **1.061** Patient:innen.

7. Schritt (Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit CRT behandelt werden)

Aktuelle Leitlinien empfehlen eine CRT in den lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadien des NSCLC. Der prozentuale Anteil an Patient:innen, die eine CRT erhalten, wird dem aktuellen Jahresbericht Lunge 2024 auf Seite 36 entnommen (76).

Hier werden Primärfälle mit kombinierter CRT im Kontext der Patient:innen in den Stadien IIIA₄, IIIB und IIIC betrachtet, die einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 haben. Es kann ein Anteil von 45,15% an Patient:innen in den Stadien IIIA₄-IIIC ermittelt werden, die eine CRT erhalten (76). Unter Anwendung des Anteilswerts auf die Zahlen aus dem vorherigen *Schritt 6* wird eine Spanne von **226** bis **479** NSCLC-Patient:innen erhalten, die in den lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadien eine CRT bekommen.

8. Schritt (Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach CRT nicht fortgeschritten ist)

Zur Berechnung des Anteils an Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die nach einer platinhaltigen CRT keinen Progress erleiden, werden die Publikationen Eichkorn et al. 2020 und Flentje et al. 2016 herangezogen (80, 81).

Eichkorn et al. (2020) führten eine retrospektive Datenanalyse zur Studie PACIFIC auf Basis von 437 Patient:innen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenen NSCLC durch, die in den Jahren 2009 bis 2019 in einem deutschen Studienzentrum eine platinhaltige CRT bekommen haben. Bei entsprechender Eignung wurden diese anschließend mit Durvalumab behandelt. Es wurde mit 288 Patient:innen ein Anteil von 67,6% identifiziert (Seite 5, Tabelle 3), der während oder nach der durchgeführten CRT keinen Krankheitsprogress nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien erlitt (80).

Flentje et al. (2016) untersuchten im Rahmen einer randomisierten, unverblindeten Studie in 34 deutschen Zentren in den Jahren 2005 bis 2009 insgesamt 279 Patient:innen mit NSCLC im Stadium III, die eine platinhaltige CRT und anschließend eine Erhaltungstherapie mit Cisplatin und Vinorelbin oder BSC erhielten. Anhand von 219 Patient:innen mit einem Ansprechen von CR, PR oder SD nach CRT (Seite 220, Tabelle 5) konnte, basierend auf 253 auswertbaren Ergebnissen, ein Anteil von 86,60% Patient:innen ermittelt werden, deren Erkrankung nicht fortgeschritten ist (81).

Unter Anwendung eines unteren Anteilswerts von 67,6% bzw. eines oberen Anteilswerts von 86,60% auf den vorherigen Rechenschritt (*Schritt 7*) ergibt sich für Patient:innen mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen, inoperablen Stadium, deren Erkrankung nach einer CRT nicht fortgeschritten ist, eine Untergrenze von **153** Patient:innen und eine Obergrenze von **415** Patient:innen.

9. Schritt (Patient:innen mit EGFRm und einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder $< 1\%$)

Zur Bestimmung des Anteils an Patient:innen mit EGFRm und einer PD-L1-Expression auf $\geq 1\%$ der Tumorzellen wurde die Publikation von Brown et al. 2019 herangezogen (82), da davon ausgegangen wird, dass sich der PD-L1-Expressionsstatus zwischen EGFRm Patient:innen im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Krankheitsstadium nicht unterscheidet.

Im Rahmen des Screenings für die Studie FLAURA wurden 994 zuvor unbehandelte Patient:innen mit NSCLC in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien auf die EGFR-Mutationen Ex19del und L858R getestet. Brown et al. (2019) bestimmten im Nachgang der Studie den PD-L1-Status von 231 archivierten Gewebeproben. Innerhalb der auswertbaren Gewebeproben waren 128 Proben EGFRm Patient:innen mit Ex19del oder L858R zuzuordnen. Der Anteil an Proben mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ innerhalb der EGFRm-Proben belief sich dabei auf 51% (65 von 128) (Seite 141, Tabelle 2) und demnach der Anteil mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ auf 49% (82).

Mithilfe der hier bestimmten Anteilswerte lässt sich für EGFRm Patient:innen mit den aktivierenden Mutationen Ex19del oder L858R und einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ eine Untergrenze von **78** Patient:innen und eine Obergrenze von **212** Patient:innen ermitteln (*Schritt 9.1*). Für EGFRm Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ lässt sich dagegen eine Untergrenze von **75** und eine Obergrenze von **203** Patient:innen berechnen (*Schritt 9.2*).

10. Schritt (GKV-Patient:innen in der Zielpopulation)

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2023 mit 74.257.000 Versicherten angegeben (Seite 2) (83). Gemäß Zensus 2011 betrug für das Jahr 2023 die Gesamtbevölkerungszahl in Deutschland 84.669.326 Einwohner:innen (Seite 1) (84). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 87,70% errechnen.

In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ergibt sich für Patient:innen mit PD-L1 $\geq 1\%$ die absolute Untergrenze von **68** Patient:innen sowie die absolute Obergrenze von **186** Patient:innen. Die Anzahl der Patient:innen der GKV in Teilpopulation 1 der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf **127** Patient:innen (*Schritt 10.1*).

In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ergibt sich für Patient:innen mit PD-L1 $< 1\%$ die absolute Untergrenze von **66** Patient:innen sowie die absolute Obergrenze von **178** Patient:innen. Die Anzahl der Patient:innen der GKV in Teilpopulation 2 der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf **122** Patient:innen (*Schritt 10.2*).

Tabelle 3-8: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

| Rechen-schritt | Population | Anteil in % ^a | Anzahl ^a | Quelle |
|-------------------|--|--|---|--|
| 1 | Erwachsene Patient:innen mit Lungenkarzinom im Jahr 2025 | - | 55.484 | Eigene Berechnung; basierend auf RKI-Krebsregisterbänden für die Jahre 2017-2020, S. 69 sowie S.60 (2, 73) Erfassung des RKI für das Jahr 2022, S. 1 (74) Fortschreibung aus Modulabschnitt 3.2.3 (75) |
| 2 | Patient:innen mit NSCLC | 82,1-82,6 | 45.552-45.830 | ADT 2020, S. 10 (5) TRM 2022, jeweils S. 1 (6, 7) |
| 3.1 | Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom | IIIA: 11,02 IIIB: 8,54 IIIC: 3,84 Summe: 23,40 | 10.659-10.724 | Lungenbericht 2024, S. 8 (76) |
| 3.2 | Anteil progredienter Patient:innen aus vorherigen Stadien | IA: 14,65 IB: 5,40 IIA: 1,81 IIB: 6,83 Summe: 28,69 Davon progrediente Pat.: 9,20 | 13.069-13.149 Davon progrediente Pat.: 1.202-1.210 | TRM 2022, S. 11 (6) Lungenbericht 2024, S. 8 (76) |
| Gesamtsumme zu 3. | Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom (inkl. progrediente Patient:innen) | | 11.862-11.934 | |
| 4 | Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Lungenkarzinom | 70,58 | 8.372-8.423 | Lungenbericht 2024, S. 8 (76) |
| 5 | Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen | 7,00-14,20 | 586-1.196 | Frost et al. 2022, S. 746 (28) Griesinger et al. 2021, S. 179 (29) |
| 6 | Patient:innen mit den aktivierenden Mutationen L858R oder Ex19del | 85,60-88,70 | 502-1.061 | Gahr et al. 2013, S. 1823 (79) Faehling et al. 2017, S. 77900 (78) |

| Rechen-schritt | Population | Anteil in % ^a | Anzahl ^a | Quelle |
|---|--|--------------------------|------------------------------|---|
| 7 | Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit CRT behandelt werden | 45,15 | 226-479 | Lungenbericht 2024, S. 36 (76) |
| 8 | Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach CRT nicht fortgeschritten ist | 67,60-86,60 | 153-415 | Eichkorn et al. 2020, S. 5 (80) Flentje et al. 2016, S. 220 (81) |
| 9.1 | Patient:innen mit EGFRm und einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ | 51,00 | 145 ^b (78-212) | Brown et al. 2020, S. 141 (82) |
| 9.2 | Patient:innen mit EGFRm und einer PD-L1-Expression $< 1\%$ | 49,00 | 139 ^b (75-203) | Brown et al. 2020, S. 141 (82) |
| 10.1 | GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (PD-L1 $\geq 1\%$) | 87,70 | 127 ^b (68-186) | BMG 2024, S. 2 (83) Destatis 2024, S. 1 (84) |
| 10.2 | GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (PD-L1 $< 1\%$) | 87,70 | 122 ^b (66-178) | BMG 2024, S. 2 (83) Destatis 2024, S. 1 (84) |
| <p>a: Gerundete Zahlenwerte. b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innen-Zahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnungen (75).</p> | | | | |

Einordnung der Patientenzahlen in Bezug zu früheren Beschlüssen

Da es sich bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet um ein neu zu bewertendes Anwendungsgebiet handelt, liegen keine früheren Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Eine entsprechende Einordnung der Patientenzahlen ist demnach nicht möglich.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prognose der zur erwartenden Änderung der Anzahl an GKV-Patientinnen in den Zielpopulationen erfolgt auf Basis der sich zukünftig entwickelnden Inzidenz. Für die Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz liegen zurzeit keine aktuellen Daten vor. Um für die nächsten fünf Jahre die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz zu prognostizieren, wurden nachfolgend Daten der RKI-Krebsregisterbände der Jahre 2017-2020 und die Erfassung des RKI für das Jahr 2022 herangezogen (2, 73, 74). Basierend auf den verfügbaren Daten des RKI für die einzelnen Jahre wurde anhand einer linearen Regression eine Tendenz für die Entwicklung des NSCLC in den nächsten fünf Jahren abgeschätzt (siehe Tabelle 3-9). Mit Hilfe dieser linearen Regression lässt sich pro Jahr für die Inzidenz eine Steigerungsrate von -389,22 Patient:innen pro Jahr und für die 5-Jahres-Prävalenz eine Steigerungsrate von 1.300 Patient:innen pro Jahr berechnen (75). Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate und Gesamtbevölkerung werden Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz anschließend für die nächsten fünf Jahre linear fortgeschrieben (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2025 bis 2030

| | Jahr | Inzidenz ^a | 5-Jahres-Prävalenz ^{a,b} |
|--|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Historische RKI-Daten | 2017 | 58.610 | k.A. |
| | 2018 | 57.220 | 91.600 |
| | 2019 | 59.610 | k.A. |
| | 2020 | 56.690 | 96.800 |
| | 2021^c | k.A. | k.A. |
| | 2022 | 56.577 | 96.800 |
| Lineare Progression^a | 2025 | 55.484 | 101.567 |
| Prognose^a (Spanne) | 2026 | 55.095 | 102.867 |
| | 2027 | 54.706 | 104.167 |
| | 2028 | 54.316 | 105.467 |
| | 2029 | 53.927 | 106.767 |
| | 2030 | 53.538 | 108.067 |

a: Zur Berechnung der linearen Regression wurden die Werte aus den Jahren 2017 bis 2020 der RKI-Krebsregisterbände sowie die Erfassung des RKI für das Jahr 2022 herangezogen. Da die vorliegenden, historischen Angaben des RKI anhand ganzer Zahlenwerte dargestellt werden, wird auch im Folgenden mit ganzen Zahlenwerten weitergerechnet.
b: Den Angaben der RKI-Krebsregisterbände für die Jahre 2017 bis 2020 lassen sich keine Prävalenzangaben für die Jahre 2017 und 2019 entnehmen (2, 73).
c: Für das Jahr 2021 liegen keine Daten vor.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: RKI-Krebsregisterbände 2017-2020 (2, 73), Erfassung des RKI für das Jahr 2022 (74), eigene Berechnungen (75).

Für das Jahr 2025 ergeben sich 55.484 Neuerkrankungen. Bis zum Jahr 2030 sind 53.538 neuerkrankte Patient:innen zu erwarten (Tabelle 3-9).

Für das Jahr 2025 ergeben sich für eine 5-Jahres-Prävalenz 101.567 prävalente Patient:innen und für das Jahr 2030 lassen sich 108.067 prävalente Patient:innen prognostizieren (Tabelle 3-9).

Die Prognose zur Entwicklung der Anzahl an GKV-Patient:innen in den Zielpopulationen in den kommenden fünf Jahren wurde basierend auf den Berechnungen zur Entwicklung der Inzidenz in den kommenden fünf Jahren durchgeführt. Hierfür wurden, analog zur Herleitung der Zielpopulationen für das Jahr 2025, die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz (75) als Ausgangswert (Schritt 1) der Berechnungen angenommen und der GKV-Anteil der Zielpopulationen entsprechend der Annahmen in Tabelle 3-9 für die Jahre 2026 bis 2030 ermittelt (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Anzahl an GKV-Patient:innen in den Zielpopulationen für die Jahre 2026 bis 2030

| | Jahr | Inzidenz ^a | GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (PD-L1 ≥1%) | GKV-Patient:innen in der Zielpopulation (PD-L1 <1%) |
|--|-------------|-----------------------|---|---|
| Herleitung der Zielpopulation (Schritt 1)^a | 2025 | 55.484 | 127 ^b (68-186) | 122 ^b (66-178) |
| Prognose^a (lineare Progression) | 2026 | 55.095 | 126 ^b (68-184) | 121 ^b (65-177) |
| | 2027 | 54.706 | 126 ^b (68-183) | 121 ^b (65-176) |
| | 2028 | 54.316 | 125 ^b (67-182) | 120 ^b (64-175) |
| | 2029 | 53.927 | 124 ^b (67-180) | 119 ^b (64-173) |
| | 2030 | 53.538 | 123 ^b (66-179) | 118 ^b (63-172) |

a: Eigene Berechnungen mittels linearer Regression, basierend auf historischen Werten aus den Jahren 2017 bis 2020 der RKI-Krebsregisterbände sowie der Erfassung des RKI für das Jahr 2022. Für das Jahr 2021 liegen keine Daten vor. Da die vorliegenden, historischen Angaben des RKI anhand ganzer Zahlenwerte dargestellt werden, wird auch im Folgenden mit ganzen Zahlenwerten weitergerechnet.

b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innen-Zahlen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: RKI-Krebsregisterbände 2017-2020 (2, 73), Erfassung des RKI für das Jahr 2022 (74), eigene Berechnungen (75).

Für den Anteil der GKV-Patient:innen der Zielpopulationen wurde ebenfalls eine Abnahme in den kommenden fünf Jahren prognostiziert. Die Berechnung der Prognose, basierend auf der Inzidenz, erfolgt unter Verwendung der Annahmen zur Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2025. Zukünftige Veränderungen im Bevölkerungsstand und in der Anzahl an Mitgliedern der gesetzlichen Krankenkassen sowie Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik, Früherkennung und der Therapiemöglichkeiten bleiben dabei unberücksichtigt. Dementsprechend ist die Berechnung mit Unsicherheiten behaftet. Eventuelle Abweichungen in der Anzahl an GKV-Patient:innen der Zielpopulationen von den in Tabelle 3-10 prognostizierten Fallzahlen sind somit nicht auszuschließen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|---|---------------------------------|
| Osimertinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. | Teilpopulation 1^a | Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. | 127 ^c (68-186) |
| | Teilpopulation 2^b | Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. | 122 ^c (66-178) |
| <p>a: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumore EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.</p> <p>b: Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumore EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.</p> <p>c: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Eigene Berechnungen (75).</p> | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Osimertinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. Für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet konnte weder für die Teilpopulation 1 (PD-L1 $\geq 1\%$) noch für die Teilpopulation 2 (PD-L1 $< 1\%$) eine Studie identifiziert werden (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1). Es liegen daher keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen für die vorliegenden Teilpopulationen ableiten zu können. Die Größe der Zielpopulation entspricht der Anzahl an Patient:innen des vorliegenden Anwendungsgebietes und wurde wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

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 beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgten auf Grundlage aktuell gültiger, evidenzbasierter Leitlinien der DGHO und der AWMF (1, 8). Darüber hinaus wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt (Stand: 20.11.2024.). Die Hintergrundinformationen wurden aus Primär- und Sekundärliteratur entnommen. Im Falle von Übersichtsarbeiten wurden die dort getroffenen Aussagen mit den Aussagen aus den Originalarbeiten auf inhaltliche Konsistenz überprüft.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2022.
2. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.]. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
3. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(9):1243-60.
5. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020-Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
6. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2022.
7. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Kleinzelliges BC). 2022.
8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
9. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):39-51.
10. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Staging Manual in Thoracic Oncology. Second Edition. 2016.

11. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009;136(1):260-71.
12. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.
13. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):243s-65s.
14. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *International Journal of Cancer*. 2001;91(6):876-87.
15. The Aspect Consortium. Tobacco or Health in the European Union - Past, Present and Future. 2004.
16. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, et al. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health*. 2007;97(3):545-51.
17. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer*. 2004;109(1):125-31.
18. Deutsches Krebsforschungszentrum [Hrsg.]. Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. 2005.
19. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-44.
20. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2724-32.
21. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
22. Ricciuti B, Brambilla M, Metro G, Baglivo S, Matocci R, Pirro M, et al. Targeting NTRK fusion in non-small cell lung cancer: rationale and clinical evidence. *Medical Oncology*. 2017;34(6):105.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 11.2024. 2024.
24. Shan Y, Eastwood MP, Zhang X, Kim ET, Arkhipov A, Dror RO, et al. Oncogenic mutations counteract intrinsic disorder in the EGFR kinase and promote receptor dimerization. *Cell*. 2012;149(4):860-70.

25. Pennock S, Wang Z. Stimulation of cell proliferation by endosomal epidermal growth factor receptor as revealed through two distinct phases of signaling. *Mol Cell Biol.* 2003;23(16):5803-15.
26. Red Brewer M, Yun CH, Lai D, Lemmon MA, Eck MJ, Pao W. Mechanism for activation of mutated epidermal growth factor receptors in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(38):E3595-604.
27. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009;28 Suppl 1:S24-31.
28. Frost N, Griesinger F, Hoffmann H, Langer F, Nestle U, Schutte W, et al. Lung Cancer in Germany. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2022;17(6):742-50.
29. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer.* 2021;152:174-84.
30. Han G, Bi J, Tan W, Wei X, Wang X, Ying X, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget.* 2016;7(35):56998-7010.
31. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *The Lancet Oncology.* 2015;16(7):830-8.
32. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax.* 2018;73(12):1177-81.
33. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Bericht. Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie. Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz. BfS-35/21. 2023.
34. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung der Niedrigdosis-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs bei rauchenden Personen (Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung – LuKrFrühErkV). *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2024 Teil I Nr. 162, ausgegeben zu Bonn am 17. Mai 2024.* 2024.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1786. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. Rapid Report. Projekt:S23-02. Version 1.1 [Stand: 19.06.2024]. 2024.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung der Methode. Bewertung der Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie bei Rauchern (§ 135 SGB V). 2024 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 18.12.2024]; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/321/#einleitung-des-beratungsverfahrens>.
37. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiesen W, Morr H, Schoenfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Pneumologie. 54. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York.2000. p. 361-71.
38. Wu Q, Luo W Fau - Zhao Y, Zhao Y Fau - Xu F, Xu F Fau - Zhou Q, Zhou Q. The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. Nuclear medicine communications. 2017;38(12):1117-24.
39. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nature reviews Immunology. 2020;20(11):651-68.
40. Sankawa Y. Das Immunsystem - wie entsteht antitumorale Immunität? Oncology Research and Treatment. 2014;37(Suppl. 4):2-5.
41. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. Clin Chest Med. 2011;32(4):703-40.
42. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(8):1039-49.
43. Soltermann A, Moch H. Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Diagnostik, Prognose, Therapie und Prävention. The Medical Journal. 2009.
44. Kron A, Quaas A, Zander T. Versorgungsrealität der molekularen Diagnostik maligner Erkrankungen. Der Onkologe. 2017;23(11):900-10.
45. Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma. The Lancet Oncology. 2015;16(7):e342-51.
46. Chalela R, Curull V, Enriquez C, Pijuan L, Bellosillo B, Gea J. Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. J Thorac Dis. 2017;9(7):2142-58.
47. Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs. Treibermutationen Adeno- und Plattenepithelkarzinom [Stand: 13. Juni 2024]. 2024.
48. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – medikamentöse Tumorthapie. 2023.

49. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(12):1356-84.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-108: Osimertinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2023.
51. Looijmans M, van Manen AS, Traa MJ, Kloover JS, Kessels BLJ, de Vries J. Psychosocial consequences of diagnosis and treatment of lung cancer and evaluation of the need for a lung cancer specific instrument using focus group methodology. *Support Care Cancer*. 2018;26(12):4177-85.
52. Butow P, Sharpe L, Thewes B, Turner J, Gilchrist J, Beith J. Fear of Cancer Recurrence: A Practical Guide for Clinicians. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(1):32-8.
53. Morrison EJ, Novotny PJ, Sloan JA, Yang P, Patten CA, Ruddy KJ, et al. Emotional Problems, Quality of Life, and Symptom Burden in Patients With Lung Cancer. *Clinical lung cancer*. 2017;18(5):497-503.
54. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:248.
55. Kim H, Park S, Jung HA, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, et al. EGFR Mutation-Positive Unresectable Stage III Non-Squamous Lung Cancer Is Associated with a High Incidence of Brain Metastasis. *Cancer research and treatment*. 2023;55(2):498-505.
56. Horinouchi H, Atagi S, Oizumi S, Ohashi K, Kato T, Kozuki T, et al. Real-world outcomes of chemoradiotherapy for unresectable Stage III non-small cell lung cancer: The SOLUTION study. *Cancer Med*. 2020;9(18):6597-608.
57. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2181-90.
58. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(12):1301-11.
59. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.

60. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2021;16(5):860-7.
61. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(5):437-54.
62. Verma V, Simone CB, 2nd, Werner-Wasik M. Acute and Late Toxicities of Concurrent Chemoradiotherapy for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(9).
63. Park SE, Noh JM, Kim YJ, Lee HS, Cho JH, Lim SW, et al. EGFR Mutation Is Associated with Short Progression-Free Survival in Patients with Stage III Non-squamous Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Cancer research and treatment*. 2019;51(2):493-501.
64. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;JCO2018783118.
65. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.
66. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5160C00048. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, International Study of Osimertinib as Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Whose Disease Has Not Progressed Following Definitive Platinum-Based Chemoradiation Therapy (LAURA). 2024.
67. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2024.
68. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(20):5130-40.
69. Vishwanathan K, Varrone A, Varnas K, Jucaite A, Cselenyi Z, Johnstrom P, et al. Abstract CT013: Osimertinib displays high brain exposure in healthy subjects with intact blood-brain barrier: a microdose positron emission tomography (PET) study with ¹¹C-labelled osimertinib. *AACR Annual Meeting 2018*. 2018.
70. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer discovery*. 2014;4(9):1046-61.

71. Yosaatmadja Y, Silva S, Dickson JM, Patterson AV, Smaill JB, Flanagan JU, et al. Binding mode of the breakthrough inhibitor AZD9291 to epidermal growth factor receptor revealed. *J Struct Biol.* 2015;192(3):539-44.
72. Zhai X, Ward RA, Doig P, Argyrou A. Insight into the Therapeutic Selectivity of the Irreversible EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib through Enzyme Kinetic Studies. *Biochemistry.* 2020;59(14):1428-41.
73. Robert Koch-Institut [Hrsg] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg]. *Krebs in Deutschland für 2019/2020.* 2023.
74. Robert Koch-Institut [Hrsg] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg]. *Lungenkrebs (Bronchialkarzinom).* 2024 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 23.10.2024]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html.
75. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Osimertinib. 2024.
76. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2023 / Kennzahljahr 2022. 2024.
77. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2023.
78. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S, Eckert R, Volckmar AL, Stenzinger A, et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. *Oncotarget.* 2017;8(44):77897-914.
79. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *British journal of cancer.* 2013;109(7):1821-8.
80. Eichkorn T, Bozorgmehr F, Regnery S, Dinges LA, Kudak A, Bougatf N, et al. Consolidation Immunotherapy After Platinum-Based Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer-Cross-Sectional Study of Eligibility and Administration Rates. *Frontiers in oncology.* 2020;10:586449.
81. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. GILT-- A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(4):216-22.

82. Brown H, Vansteenkiste J, Nakagawa K, Cobo M, John T, Barker C, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Untreated EGFR Mutated Advanced NSCLC and Response to Osimertinib Versus Comparator in FLAURA. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2020;15(1):138-43.
83. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2012 - 2023. 2024.
84. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2023: 2024. 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|--|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Osimertinib Monotherapie</i> | | | | | |
| Osimertinib (TAGRISSO®) | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist | Kontinuierlich, 1x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Teilpopulation 1 | | | | | |
| <i>Durvalumab Monotherapie</i> | | | | | |
| Durvalumab (IMFINZI®) | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren | In Zyklen, 1x alle 4 Wochen pro 28-Tage Zyklus ^b | 13 | 1 | 13,0 |
| | | In Zyklen, 1x alle 2 Wochen pro 14-Tage Zyklus ^b | 26,1 | 1 | 26,1 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|---|--------------------------------------|--|---|--|
| Teilpopulation 2 | | | | | |
| <i>Best Supportive Care (BSC)</i> | | | | | |
| BSC | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in <1% der Tumorzellen exprimieren | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| <p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Wenn in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Imfinzi bei 10 mg/kg alle 2 Wochen oder bei 1500 mg alle 4 Wochen (1).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (2) sowie Fachinformation IMFINZI® (1).</p> | | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und des Wirkstoffes der zVT sind der EPAR-Produktinformation von TAGRISSO® (2) sowie der Fachinformation von IMFINZI® (1) entnommen. Ist in der EPAR-Produktinformation bzw. der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel***Osimertinib***

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der EPAR-Produktinformation von TAGRISSO® entnommen (2). Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich. Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Teilpopulation 1******Durvalumab***

Die Angaben zur Therapie mit Durvalumab wurden der Fachinformation von IMFINZI® entnommen (1). Die empfohlene Tagesdosis für Durvalumab beträgt 10 mg/kg alle zwei Wochen oder 1500 mg alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde. Die Behandlungsdauer erfolgt bis zur Krankheitsprogression, oder einer inakzeptablen Toxizität oder über maximal 12 Monate. Es wird empfohlen, die Therapie klinisch stabiler Patient:innen bei ersten Anzeichen einer Krankheitsprogression fortzuführen, bis sich die Krankheitsprogression bestätigt hat. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Teilpopulation 2***BSC***

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Osimertinib Monotherapie</i> | | | | |
| Osimertinib (TAGRISSO®) | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist | 365 | 80,00 mg ^b | 80,00 mg*365 = 29.200,00 mg |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|--|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Teilpopulation 1 | | | | |
| <i>Durvalumab Monotherapie</i> | | | | |
| Durvalumab (IMFINZI®) | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren | 13,0 ^c | 1.500,00 mg | 1.500,00 mg*13,0 = 19.500,00 mg |
| | | 26,1 ^c | 777,00 mg ^b | 777,00 mg*26,1 = 20.279,70 mg |
| Teilpopulation 2 | | | | |
| <i>Best Supportive Care (BSC)</i> | | | | |
| BSC | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren | Patientenindividuell unterschiedlich | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|--|--|--|--|
| <p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet.</p> <p>b: Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,725 m laut Mikrozensus 2021=1,91 m² (Rechnen mit zwei Nachkommastellen) errechnet.</p> <p>c: Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Imfinzi bei 10 mg/kg alle 2 Wochen oder bei 1500 mg alle 4 Wochen (1).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Kostenberechnung (3), EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (2) sowie Fachinformation IMFINZI® (1).</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in Tabelle 3-13, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen wurden, entstammen der EPAR-Produktinformation von TAGRISSO® (2) sowie der Fachinformation von IMFINZI® (1).

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

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (3).

Die Behandlung mit BSC erfolgt patientenindividuell unterschiedlich nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien. Für die zVT BSC können daher keine Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch gemacht werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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 ^a |
|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| <i>Osimertinib Monotherapie</i> | | |
| Osimertinib (TAGRISSO®) | 5.760,15 € | 5.432,48 € (325,67 € ^b ; 2,00 € ^c) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Teilpopulation 1 | | |
| <i>Durvalumab Monotherapie</i> | | |
| Durvalumab (IMFINZI®) | 2.108,79 € (Imfinzi® 50 mg/ml 500 mg Wirkstärke; 1 Durchstechflasche à 10 ml) | 1.989,65 € (117,14 € ^b ; 2,00 € ^c) |
| | 519,10 € (Imfinzi® 50 mg/ml 120 mg Wirkstärke; 1 Durchstechflasche à 2,4 ml) | 488,99 € (28,11 € ^b ; 2,00 € ^c) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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^a |
|---|--|--|
| Teilpopulation 2 | | |
| <i>Best Supportive Care (BSC)</i> | | |
| BSC | Patientenindividuell unterschiedlich | |
| <p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gem. § 130a SGB V Absatz 1 und 1a c: Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V Absatz 1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Kostenberechnung (3), EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (2) sowie Fachinformation IMFINZI® (1).</p> | | |

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

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 01.12.2024 (Datenstand: 01.12.2024) (4).

Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz (Abs.) 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß Abs. 1 § 130 SGB V Abs. 1 auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht (5, 6).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Osimertinib Monotherapie</i> | | | | |
| Osimertinib (TAGRISSO®) | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist | - | - | - |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Teilpopulation 1 | | | | |
| <i>Durvalumab Monotherapie</i> | | | | |
| Durvalumab (IMFINZI®) | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren | - | - | - |
| Teilpopulation 2 | | | | |
| <i>Best Supportive Care (BSC)</i> | | | | |
| BSC | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten RCT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren | - | - | - |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (2) sowie Fachinformation IMFINZI® (1). | | | | |

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-15, wurden der EPAR-Produktinformation von TAGRISSO® (2) sowie der Fachinformation von IMFINZI® (1) entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel***Osimertinib***

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

Vor Beginn einer Therapie mit Osimertinib muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumor- oder Plasmaproben mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (2). Die Ermittlung des EGFR-Status ist jedoch einer der vielen Schritte, um die grundsätzliche Therapieempfehlung für die Patient:innen festzulegen, und somit Bestandteil der Routinediagnostik. Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des EGFR-positiven Tumorstatus nicht den Kosten einer Osimertinib-Therapie hinzuzurechnen. Folglich werden sie im Dossier nicht als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapien***Teilpopulation 1******Durvalumab***

Bei der Behandlung mit Durvalumab fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC sollen auf Basis der PD-L1-Tumorexpression, die mit einem validierten Test bestätigt wurde, für die Behandlung mit Durvalumab selektiert werden (1). Die Ermittlung des PD-L1-Status ist jedoch einer der vielen Schritte, um die grundsätzliche Therapieempfehlung für die Patient:innen festzulegen, und somit Bestandteil der Routinediagnostik. Daher sind die Kosten des Tests zur Bestätigung des PD-L1-Status nicht den Kosten einer Durvalumab-Therapie hinzuzurechnen. Folglich werden sie im Dossier nicht als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt.

Teilpopulation 2***BSC***

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|------------------------------------|
| - | - |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| <i>Osimertinib Monotherapie</i> | | | |
| Osimertinib (TAGRISSO®) | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist | - | - |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|---|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Teilpopulation 1 | | | |
| <i>Durvalumab Monotherapie</i> | | | |
| Durvalumab (IMFINZI®) | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren | - | - |
| Teilpopulation 2 | | | |
| <i>Best Supportive Care (BSC)</i> | | | |
| BSC | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren | - | - |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (2) sowie Fachinformation IMFINZI® (1). | | | |

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern beträgt gemäß Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen 71 € bzw. 81 € (7). Seit dem 17.10.2022 beträgt der Arbeitspreis für diese GKV-Leistung 100 €, der auch vom G-BA für die Berechnung der Therapiekosten berücksichtigt wird. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten werden nicht zur Höhe des Apothekenverkaufspreises aufaddiert, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe (8).

In Tabelle 3-18 sind die Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Jahr, die sich aus der Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Jahr multipliziert mit den Kosten pro Einheit ergeben, je Arzneimittel angegeben.

Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung (gemäß Hilfstaxe) | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus / Anzahl pro Jahr | Kosten pro Jahr ^a |
|---|---|--------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Osimertinib Monotherapie</i> | | | | |
| Osimertinib (TAGRISSO [®]) | - | - | - | - |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | |
| Teilpopulation 1 | | | | |
| <i>Durvalumab Monotherapie</i> | | | | |
| Durvalumab (IMFINZI [®]) | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1/13,0 ^b | 1.300,00 € |
| | | 100 € | 1/26,1 ^b | 2.610,00 € |
| Teilpopulation 2 | | | | |
| <i>Best Supportive Care (BSC)</i> | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | - | - | - | - |
| <p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. b: Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Imfinzi bei 10 mg/kg alle 2 Wochen oder bei 1500 mg alle 4 Wochen (1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: EPAR-Produktinformation TAGRISSO[®] (2), Fachinformation IMFINZI[®] (1), Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (7, 8) sowie Kostenberechnung (3).</p> | | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen ^a (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b |
|--|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Osimertinib Monotherapie</i> | | | | | |
| Osimertinib (TAGRISSO®) | Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist | 66.095,17 € | - | - | 66.095,17 € |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen ^a (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b |
|--|--|---|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Teilpopulation 1 | | | | | |
| <i>Durvalumab Monotherapie</i> | | | | | |
| Durvalumab (IMFINZI®) | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren | 77.596,35 € ^c | - | 1.300,00 € | 77.596,35 € |
| | | 89.338,47 € ^d | - | 2.610,00 € | 89.338,47 € |
| | Summe (Spanne): 77.596,35-89.338,47 € | | | | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen ^a (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b |
|---|---|---|--|--|---|
| Teilpopulation 2 | | | | | |
| <i>Best Supportive Care (BSC)</i> | | | | | |
| BSC | Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten CRT nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in <1% der Tumorzellen exprimieren | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| <p>a: Für die Berechnung der Kosten für sonstige GKV-Leistungen wurde der am 14.10.2022 seitens der Schiedsstelle beschlossene Arbeitspreis in Höhe von 100 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteral Zubereitungen berücksichtigt.</p> <p>b: Die Kosten wurden für die Darstellung im Dossier auf zwei Nachkommastellen gerundet.</p> <p>c: Gabe von Imfinzi 1500 mg alle 4 Wochen.</p> <p>d: Gabe von Imfinzi 10 mg/kg alle 2 Wochen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Kostenberechnung (3), EPAR-Produktinformation TAGRISSO[®] (2) sowie Fachinformation IMFINZI[®] (1).</p> | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation in Deutschland

Gemäß dem Therapiestandard erfolgte aufgrund mangelnder Therapiealternativen bisher für Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach kurativ intendierter CRT i.d.R. eine Gabe von Durvalumab (9, 10), wenn die Anwendungsvoraussetzungen von Durvalumab erfüllt sind. Mit Osimertinib steht erstmals eine zielgerichtete Therapiemöglichkeit zur Verfügung, die entscheidend zur Verlängerung der Krankheitsfreiheit und zur Erhöhung der Chance auf Kuration beitragen kann und die zudem oral verabreicht wird.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit noch nicht möglich. Nachfolgend werden einige Aspekte mit möglichem Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von TAGRISSO[®] ist Osimertinib bei Patient:innen mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Darüber hinaus darf Osimertinib nicht zusammen mit Johanniskraut angewendet werden (2).

Marktanteil (ambulant/stationär)

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden der EPAR-Produktinformation von TAGRISSO® (2) sowie der Fachinformation von IMFINZI® (1) entnommen. Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.12.2024) (4), der Arzneimittelpreisverordnung (11) sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (5, 6).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2024]. 2024.
2. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.
3. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel Osimertinib sowie der zVT. 2024.
4. CGM LAUER. Lauer-Taxe Online 4.0 2024. 2024.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130 SGB V Rabatt. 2024.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2024.
7. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv). 2023.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2022.
10. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
11. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 1980.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation)

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich.

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

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

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

Dosisanpassungen

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

Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen und Toxizitäten, siehe Tabelle 3-20.

Tabelle 3-20: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO

| Zielorgan | Nebenwirkung ^a | Dosisanpassung |
|--|---|--|
| <i>Lunge</i> ^b | ILD/Pneumonitis ^c | Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO |
| | Strahlenpneumonitis Grad 1 | Erwägung einer Unterbrechung oder einer Fortsetzung der Behandlung mit TAGRISSO je nach klinischer Indikation |
| | Strahlenpneumonitis Grad 2 | Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO bis zum Abklingen der Symptome. Behandlung mit TAGRISSO kann wiederaufgenommen werden. Dauerhaftes Absetzen, wenn die Symptome nicht innerhalb von 4 Wochen abklingen oder bei erneutem Auftreten einer Strahlenpneumonitis Grad 2 |
| | Strahlenpneumonitis Grad 3 oder 4 | Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO |
| <i>Herz</i> ^b | QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs | Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den QTc-Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit verringerter Dosis (40 mg) |
| | Verlängerung des QTc-Intervalls mit Anzeichen/Symptomatik einer schwerwiegenden Arrhythmie | Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO |
| <i>Haut</i> ^b | Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse | Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO |
| <i>Blut und Lymphsystem</i> ^b | Aplastische Anämie | Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO |
| <i>Andere</i> | Nebenwirkung Grad 3 oder höher | Unterbrechung der Behandlung mit TAGRISSO für bis zu 3 Wochen |
| | Falls eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher sich auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde | Behandlung mit TAGRISSO kann mit derselben Dosis (80 mg) oder einer niedrigeren Dosis (40 mg) wiederaufgenommen werden |
| | Eine Nebenwirkung Grad 3 oder höher, die sich nicht auf Grad 0-2 verbessert, nachdem TAGRISSO für bis zu 3 Wochen abgesetzt wurde | Dauerhaftes Absetzen von TAGRISSO |
| <p>a: Hinweis: Einstufung klinischer unerwünschter Ereignisse gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen), Version 5.0, des National Cancer Institute (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum).</p> <p>b: Siehe Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation.</p> <p>c: ILD/Pneumonitis einschließlich ILD/Pneumonitis nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

Besondere Patientengruppen

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der EPAR-Produktinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der EPAR-Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der EPAR-Produktinformation).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation)

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Wenn die Anwendung von TAGRISSO bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, in Erwägung gezogen wird, zeigt ein positiver EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R]) die Eignung für eine Behandlung an. In einem klinischen Labor muss ein validierter Test unter Verwendung von Tumorgewebe-DNA aus einer Biopsie durchgeführt werden.

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

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

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

Strahlenpneumonitis

Im Falle des Auftretens einer Strahlenpneumonitis geschieht dies gewöhnlich in einem Zeitraum von bis zu einem Jahr nach Erhalt der Strahlentherapie der Lunge. Für Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO aufgrund einer Strahlenpneumonitis nach einer definitiven platinhaltigen Radiochemotherapie, siehe Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation.

Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind mit den Häufigkeitskategorien selten bzw. nicht bekannt berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS und TEN unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS oder TEN hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen werden. TAGRISSO sollte sofort abgesetzt werden, wenn SJS oder TEN diagnostiziert werden.

Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei Patienten, die mit TAGRISSO behandelt werden, kommt eine Verlängerung des QTc-Intervalls vor. Eine QTc-Verlängerung kann zu einem erhöhten Risiko von ventrikulären Arrhythmien (z. B. Torsade de pointes) oder plötzlichem Tod führen. In den ADAURA-, LAURA-, FLAURA-, FLAURA2- oder AURA-Studien wurden keine QTc-bedingten Arrhythmien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation). Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z. B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus diesen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der EPAR-Produktinformation).

Bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von TAGRISSO nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war. Anschließend kann die Behandlung mit TAGRISSO mit verringerter Dosis wieder aufgenommen werden, wie in wie in Tabelle 1 der EPAR-Produktinformation bzw. in Tabelle 3-20 beschrieben. Die Behandlung mit TAGRISSO sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.

Veränderungen der Herzkontraktilität

In klinischen Studien traten Verringerungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von größer als oder gleich 10 Prozentpunkten auf, wobei ein Abfall auf weniger als 50 % bei 4,2 % (65/1557) der mit TAGRISSO als Monotherapie behandelten Patienten auftrat, bei denen eine Messung der LVEF bei Studienbeginn sowie mindestens eine Follow-up-Messung erfolgt waren. Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden. In einer adjuvanten Placebo-kontrollierten Studie (ADAURA) trat bei 1,5 % (5/325) der mit TAGRISSO behandelten Patienten und bei 1,5 % (5/331) der mit Placebo behandelten Patienten eine Verringerung der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und ein Rückgang auf weniger als 50 % auf. In der LAURA-Studie trat nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie bei 3,0 % (4/135) der mit TAGRISSO behandelten Patienten, und bei keinem mit Placebo behandelten Patienten, bei denen eine Messung der LVEF sowohl bei Studienbeginn als auch nach Studienbeginn erfolgt war, eine Verringerung der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und ein Rückgang auf weniger als 50 % auf. In der FLAURA2-Studie trat bei 8,0 % (21/262) der mit TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie behandelten Patienten, bei denen eine Messung der LVEF bei Studienbeginn sowie mindestens eine Follow-up-Messung erfolgt waren, eine Verringerung der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und ein Rückgang auf weniger als 50 % auf.

Keratitis

Bei 0,6 % (n=11) der 1956 in den ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2-, LAURA- und AURA-Studien mit TAGRISSO als Monotherapie behandelten Patienten wurde eine Keratitis gemeldet. Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation, Tabelle 1 bzw. Tabelle 3-20).

Aplastische Anämie

Im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind seltene Fälle von aplastischer Anämie, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome einer aplastischen Anämie hingewiesen werden. Diese schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf anhaltendes Fieber, Hämatome, Blutungen, Blässe, Infektion und Fatigue. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine aplastische Anämie hindeuten, sollte eine engmaschige Monitorierung des Patienten und eine Unterbrechung oder ein Absetzen von TAGRISSO in Betracht gezogen werden. TAGRISSO sollte bei Patienten mit bestätigter aplastischer Anämie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der EPAR-Produktinformation).

Alter und Körpergewicht

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

Natrium

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
(Abschnitt 4.5 der EPAR-Produktinformation)*****Pharmakokinetische Wechselwirkungen***

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

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma erhöhen können

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

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma reduzieren können

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

Auswirkungen von Wirkstoffen zur Magensäurehemmung auf Osimertinib

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

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO verändert werden können

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

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der EPAR-Produktinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption für Männer und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der EPAR-Produktinformation)

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

„[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

[...]“

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

„[...]“

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

[...]“

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

| Risiko | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanzaktivitäten |
|--|--|--|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von TAGRISSO beachten?) • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) | Routine Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Gezielter follow-up Fragebogen |
| Herzinsuffizienz | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Bevorzugte Begriffe Herzinsuffizienz und verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF): EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) • EPAR-Produktinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von TAGRISSO beachten?) • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) | Routine Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Gezielter follow-up Fragebogen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: CHMP extension of indication variation assessment report (2). | | |

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR-Produktinformation und dem CHMP extension of indication variation assessment report von Osimertinib entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Num- mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|--|---|--|
| 1 | Bestimmung des EGFR- Mutationsstatus | „Wird die Anwendung von TAGRISSO in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus (in Tumorproben für die adjuvante Therapie oder für die Therapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Tumoren und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).“ (Seite 3, Abschnitt 4.2 der EPAR- Produktinformation) | ja |

| Num- mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|--|--|--|
| | | <p>„Wenn die Anwendung von TAGRISSO bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist, in Erwägung gezogen wird, zeigt ein positiver EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R]) die Eignung für eine Behandlung an. In einem klinischen Labor muss ein validierter Test unter Verwendung von Tumorgewebe-DNA aus einer Biopsie durchgeführt werden.</p> <p>Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dürfen verwendet werden. (Seite 6, Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation)</p> | |
| 2 | ILD-Prüfung | <p>„Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TAGRISSO sollte nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht gezogen werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation)</p> | ja |

| Num- mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|--|--|--|
| 3 | Aufklärung über Steven-Johnson- Symptom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) | „Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten über Anzeichen und Symptome für SJS und TEN unterrichtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf SJS oder TEN hindeuten, sollte die TAGRISSO-Therapie sofort unterbrochen werden. TAGRISSO sollte sofort abgesetzt werden, wenn SJS oder TEN diagnostiziert werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation) | ja |
| 4 | EKG- und Elektrolyt- Überwachung | „Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation) | ja |
| 5 | Kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung | „Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation) | ja |

| Num- mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|---|--|--|
| 6 | Überweisung an einen Augenarzt | „Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).“ (Seite 8, Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation) | ja |
| 7 | Aplastische Anämie | „Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine aplastische Anämie hindeuten, sollte eine engmaschige Monitorierung des Patienten und eine Unterbrechung oder ein Absetzen von TAGRISSO in Betracht gezogen werden. TAGRISSO sollte bei Patienten mit bestätigter aplastischer Anämie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 8, Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation) | ja |
| 8 | Überwachung auf unerwünschte Ereignisse von Grad 3 | „Für ältere Patienten (>65 Jahre) oder für Patienten mit geringem Körpergewicht (<50 kg) ist das Risiko möglicherweise erhöht, ein unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder höher zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).“ (Seite 8, Abschnitt 4.4 der EPAR-Produktinformation) | ja |

| Num- mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---|--|--|--|
| 9 | Überwachung bei gleichzeitiger Gabe von Osimertinib und Arzneimitteln, deren Disposition von P- gp abhängig ist | <p>„Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von BCRP abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben, sollten engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit der Begleitmedikation infolge einer erhöhten Exposition unter der Behandlung mit TAGRISSO beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).“ (Seite 9, Abschnitt 4.5 der EPAR-Produktinformation)</p> <p>„Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, deren Disposition von P-gp abhängig ist und die eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Digoxin, Dabigatran, Aliskiren), sollten engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit als Folge einer erhöhten Exposition des während der Behandlung mit TAGRISSO gleichzeitig angewendeten Arzneimittels überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).“ (Seite 10, Abschnitt 4.5 der EPAR-Produktinformation)</p> | ja |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: EPAR-Produktinformation von Osimertinib (1).</p> | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Dezember 2024 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Alle in Tabelle 3-22 genannten Leistungen sind im EBM abgebildet und werden erstattet. Im Hinblick auf die besondere Relevanz der Identifizierung der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Abrechnungsmöglichkeiten für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dargelegt.

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Wird die Anwendung von TAGRISSO in Betracht gezogen, muss der EGFR-Mutationsstatus (in Tumorproben für die adjuvante Therapie oder für die Therapie lokal fortgeschrittener, inoperabler Tumoren und in Tumor- oder Plasmaproben bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (siehe Tabelle 3-22, Nr. 1 „EGFR-Mutationsstatus“).

Die Abrechnung der Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus erfolgt auf Basis der tumorstadienunabhängigen Gebührenordnungsposition (GOP) 19451 oder 19461.

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

EBM-Stand: 4. Quartal 2024 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2024. 2024.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (Abl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

| Nummer | Studientitel | Name des Studienregisters/der Studiergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a | Status | Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV | Zulassungsstudie [ja/nein] | Quelle SAS-Auszug | Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen | Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen |
|--|--------------|---|--------|--|-------------------------------|-------------------|---|--|
| Nicht zutreffend. | | | | | | | | |
| Gesamt | | | | | | | - | - |
| In Prozent (%) | | | | | | | | - |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | | | | | |

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.