

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 28.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge	16
Tabelle 3-2: Gegenüberstellung der klinischen TNM-Klassifikation gemäß der Version 7 und Version 8	17
Tabelle 3-3: Krankheitsstadien IB-III A im frühen NSCLC gemäß Version 7 und Version 8	21
Tabelle 3-4: Subklassifikationen des Stadiums III A nach Robinson.....	22
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD 10 C33.0-C34.0) in Deutschland	31
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD 10 C33-C34) im Jahr 2019.....	32
Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2024 bis 2029.....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-16: Prämedikation vor der Behandlung mit Paclitaxel	71
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-19: Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	75
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	76
Tabelle 3-21: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO.....	86

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung 96

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 99

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapiestruktur für das NSCLC der Stadien IB-III A	25
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Personen	31
Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistant Protein (Brustkrebsresistenzprotein)
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Komitee für Humanarzneimittel)
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
COVID19	coronavirus disease 2019
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRISP	Clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of (non-)small cell lung carcinoma patients
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
ctDNA	circulating tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
d. h.	das heißt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	EU 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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IU	International Unit
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LCNEC	großzelliges neuroendokrines Karzinom
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

Abkürzung	Bedeutung
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
ms	Millisekunde
N	Vorliegen und Ausmaß von regionären Lymphknotenmetastasen
NCI	National Cancer Institute
nNGM	Initiative Nationales Netzwerk für Genomische Medizin
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
p40	Antikörper p40
PD-L1	Programmed cell death ligand-1 (programmierter Zelltod-Ligand 1)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-gp	P-glycoprotein
pH	Wasserstoffionen-Konzentration
PI3	P-glycoprotein
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
QTc	Corrected QT (frequenzkorrigierte QT)
R0	komplette Tumorresektion
RET	rearranged during transfection
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
ROS1	c-ROS Oncogene 1
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T	Ausmaß des Primärtumors

Abkürzung	Bedeutung
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM-Klassifikation	Tumor-Node-Metastases-Klassifikation (Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation)
TRM	Tumorregister München
TTF1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
U	Unilevel
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normbereichs)
US	United States
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Osimertinib (TAGRISSO®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, wurden am 25.05.2023 im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) festgelegt (1). Hieraus werden zwei Teilpopulationen abgeleitet:

Teilpopulation 1

Beobachtendes Abwarten stellt die zVT für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) dar, die nach vollständiger Tumorresektion eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, oder für diese nicht geeignet sind bzw. im Falle der Patient:innen im Stadium IB gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen keine Indikation aufweisen.

Teilpopulation 2

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums stellt die zVT für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium II-IIIa mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) dar, die nach vollständiger Tumorresektion noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, für diese aber geeignet sind.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 08.10.2020 (2020-B-218) und das zweite am 25.05.2023 (2023-B-061) statt (1, 2). Im Rahmen des zweiten Beratungsgesprächs wurde die zVT für Osimertinib (*Tagrisso*[®]) für das vorliegende Anwendungsgebiet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen wie folgt angepasst (1):

- a) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und
- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.

- b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa mit Exon 19 Deletion oder Exon 21 Substitution (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

- beobachtendes Abwarten

AstraZeneca folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA weitgehend, ordnet jedoch die Patient:innen des Stadiums IB der Teilpopulation 1 zu (Teilpopulation b des G-BA), da für diese die zVT beobachtendes Abwarten gilt. Dieses Vorgehen wird im Folgenden begründet.

Für Patient:innen des Stadiums IB liegt entsprechend den aktuellen Leitlinien und der klinischen Praxis in der Regel keine medizinische Indikation für eine Chemotherapie vor (3, 4). Sollte im Einzelfall die Indikation gegeben sein, so ist entsprechend den Einschlusskriterien der dem Dossier zugrundeliegenden Studie bei diesen Patient:innen bereits eine platinbasierte Chemotherapie erfolgt. Für Patient:innen mit einer Tumorgöße von >4 cm, die zur Ersteinreichung des Dossiers nach der Tumor-Node-Metastases (TNM)-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) Version 7 dem Stadium IB zugeordnet waren und nun zur Wiedereinreichung gemäß UICC Version 8 dem Stadium IIA zuzuordnen sind, ist weiterhin eine Chemotherapie indiziert.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Angaben zur zVT wurden die beiden Niederschriften zu den Beratungsgesprächen zugrunde gelegt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) – Beratungsanforderung 2020-B-218 und 2023-B-061) (1, 2). Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Osimertinib wurden der Fachinformation zu TAGRISSO® entnommen (5). Ferner wurden für den Abschnitt 3.1 die für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sowie Fachliteratur herangezogen (3, 4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-061: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-218: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2020.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2022.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
5. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Februar 2024]. 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 ist eine maligne Tumorerkrankung, die zu den häufigsten Krebserkrankungen gehört (1, 2) und mit jährlich etwa 45.000 Sterbefällen die häufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland darstellt (3). Aufgrund einer unterschiedlichen Tumorbilogie 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, 4). 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 (4).

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, 5).

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	<i>nicht differenziert</i>
Neuroendokriner Tumor	<ul style="list-style-type: none"> • Karzinoid <ul style="list-style-type: none"> ○ typisches Karzinoid ○ atypisches Karzinoid • kleinzelliges Karzinom (SCLC) • großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: DGHO 2022 und Travis et al. 2011 (1, 5).	

In Abhängigkeit der Histologie des Primärtumors unterscheidet man beim Lungenkarzinom das SCLC und das NSCLC. Bei etwa 82,1% bis 82,6% aller Patient:innen mit Lungenkrebs in Deutschland wird ein NSCLC diagnostiziert (6-8). 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 (9). Die Einteilung des Tumorbefundes erfolgt anhand des TNM-Systems der Union for International Cancer Control (UICC) (9-12):

T: Ausmaß des Primärtumors (Primary Tumour)

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

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

Die klinische Einteilung des Lungenkarzinoms anhand des TNM-Systems in der aktuell gültigen Version 8 ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Diese wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der UICC erarbeitet und ist zum 01.01.2017 in Kraft getreten. In Tabelle 3-2 wird ebenfalls die Einteilung der TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 7 aufgeführt, da diese u.a. in noch laufenden und gerade abgeschlossenen klinischen Studien Anwendung fand und somit Grundlage vieler Publikationen zu patientenrelevanten Endpunkten sowie zur Beschreibung prognostischer Faktoren war (1). Der Einschluss der Studienteilnehmer:innen in die ADAURA-Studie wurde anhand der zu Studienbeginn gültigen TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 7 für den Datenschnitt vom 17.01.2020 (siehe Modul 4A ADAURA (13)) vorgenommen. Zu den Datenschnitten vom 11.01.2022 sowie vom 27.01.2023 wurde das Krankheitsstadium der Studienteilnehmer:innen zusätzlich nach der aktuell gültigen TNM-Klassifikation Version 8 definiert (14, 15). Die Gegenüberstellung der TNM-Klassifikationen gemäß Version 7 und Version 8 erfolgt in Tabelle 3-2, hiermit wird auch der Auflage zur Befristung seitens des G-BA gefolgt (16).

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

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (Version 7)		TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (Version 8)	
Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Primärtumor (T)			
Tx	<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 	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	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor	T0	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ, rein lepidisches Wachstum (<3 cm; für Adeno- und Plattenepithelkarzinom)

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (Version 7)		TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (Version 8)	
Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
T1	<p>Tumor ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ T1a: Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung ○ T1b: Tumor > 2 cm, aber ≤ 3 cm in größter Ausdehnung 	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	<p>Tumor > 3 cm, aber ≤ 7 cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus, ≥ 2 cm distal der Carina, Tumor infiltrierte viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Tumor > 3 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung • T2b: Tumor > 5 cm, aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung 	T2	<p>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 infiltrierte viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, Teile oder die ganze Lunge umfassend</p> <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

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (Version 7)		TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (Version 8)	
Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor >7 cm (T3>7) • oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen • oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge (T3_{Centr}) • oder getrennter Tumorknoten im gleichen Lungenlappen (T3_{Satell}) 	T3	<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 jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörper oder Tumor mit malignem Pleuraerguss (T4_{Inv}) • oder getrennte Herde im anderen ipsilateralen Lungenlappen (T4_{Ipsi Nod}) 	T4	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor >7 cm oder jeder Größe mit Infiltration von: Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngealis recurrens, Wirbelkörpern, oder Carina • oder separate(r) Tumorknoten in einem ipsilateralen Lungenlappen
Regionärer Lymphknoten (N)			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)	N1	Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich einer Invasion durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten	N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder, supraklavikulären Lymphknoten

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (Version 7)		TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (Version 8)	
Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Fernmetastasen (M)			
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.	-	-
M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> • M1a: <ul style="list-style-type: none"> ○ getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen (M1aContr Nod) ○ oder Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss (M1aPl Dissem) • M1b: Fernmetastasen 	M1	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: Detterbeck et al. 2009 (12), Asamura et al. 2015 (17), Eberhardt et al. 2015 (18), Rami-Porta et al. 2015 (19), Goldstraw et al. 2016 (10), DGHO 2017 (20), AWMF 2018 (21), AWMF 2024 (9), DGHO 2022 (1) und Nicholson et al. 2016 (22).			

Basierend auf der Kombination der Krankheitsdeskriptoren T, N und M teilt die IASLC das NSCLC in unterschiedliche Krankheitsstadien ein. Je nach Schweregrad der Erkrankung wird zwischen frühen, in der Regel operablen (Stadium IA-III A), und fortgeschrittenen Stadien (Stadium IIIB-IV) unterschieden. Osimertinib (TAGRISSO®) ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, zugelassen. Daher werden in Modul 3A dieses Dokuments die frühen Stadien, die für eine adjuvante Behandlung in Frage kommen, beschrieben. Darunter fallen operable Tumore der frühen Stadien IB-III A, die in Tabelle 3-3 in Verbindung mit Tabelle 3-4 bezüglich des N-Status des Tumors näher adressiert werden (1, 23).

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

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: DGHO 2017 (20), DGHO 2022 (1), Goldstraw et al. 2016 (10), Detterbeck et al. 2009 (12), AWMF 2018 (21), AWMF 2024 (9), Wittekind 2017 (24) und Nicholson et al. 2016 (22).

Ein Vergleich beider TNM-Versionen zeigt, dass der angepasste Algorithmus zu einer geänderten Einstufung von NSCLC-Patientinnen und -Patienten führen kann. So wurden nach der TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 7 Tumore mit einer Größe von >4 bis 5 cm im Resektat noch der T2a-Kategorie zugeordnet und im Falle einer N0-Situation als Tumorstadium IB klassifiziert (Tabelle 3-3). Gemäß aktualisierter TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 8 werden diese Tumore nun der T2b-Kategorie zugeordnet und damit als Tumorstadium IIA klassifiziert. Hierdurch wird im Hinblick auf die Therapieempfehlungen eine gewisse Vereinheitlichung erreicht, da die Leitlinien in der Vergangenheit nur für IB-Patientinnen- und -Patienten mit einer Tumorgöße >4 cm im Resektat bei nodaler Negativität eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (1, 25, 26). Außerdem werden Tumore >7 cm nicht mehr Stadium IIB, sondern als T4-Kategorie dem Stadium IIIA zugeordnet (1).

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird das sehr heterogene Stadium IIIA nach der Robinson-Klassifikation noch in weitere Subtypen unterteilt (23). Diese sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Die Subklassifikation des Stadiums IIIA dient der Unterscheidung zwischen prä- und postoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen. Insbesondere die Stadien IIIA₃ und IIIA₄ müssen in der Regel präoperativ (neoadjuvant) vorbehandelt werden, sofern eine Resektion der gesamten Tumormasse inklusive betroffener Lymphknoten überhaupt möglich ist (23).

Tabelle 3-4: Subklassifikationen des Stadiums IIIA nach Robinson

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	Inzidentell nachgewiesene Lymphknotenmetastasen bei postoperativer Aufarbeitung des Präparats
IIIA ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃ ^a	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA ₄	Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2 3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; nicht resektabel
<p>a: Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium klinisch sinnvoll. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: DGHO 2022 (1) und Robinson et al. 2007 (23).</p>	

Risikofaktoren

Zigarettenrauchen gilt als der bedeutendste Risikofaktor bei der Entwicklung von Lungenkrebs (1, 9). Raucher:innen weisen in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa neun- bis 24-mal höheres Risiko auf an Lungenkrebs zu erkranken als lebenslange Nichtraucher:innen (9, 27). Bei 85% aller lungenkrebsbedingten Todesfälle konnte ein ursächlicher Zusammenhang zum aktiven Rauchen festgestellt werden (28). Auch Passivrauch beispielsweise durch Exposition im Haushalt oder am Arbeitsplatz besitzt lungenkanzerogene Aktivität (9, 29-31). 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 (32, 33).

Auch andere schädigende Umwelteinflüsse erhöhen das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Dazu zählen beispielsweise ionisierende Strahlung durch hohe Radonbelastung oder medizinische Strahlenexposition, Diesel-Emissionen, Feinstaub oder Asbest-Exposition. Auch Personen mit einer positiven Lungenkrebsanamnese bei Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (1, 9).

Neben exogenen Faktoren können auch spezifische genetische Veränderungen des Tumors, sog. Treibermutationen, zur Entstehung eines NSCLC beitragen, indem sie das Tumorwachstum und die Tumorerneuerung 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, 9, 34-36). Die Therapieoptionen eines NSCLC sind dabei stark von Vorliegen und Art der Mutation abhängig. Die Testung von NSCLC-Patient:innen auf aktivierende Mutationen wird daher in den aktuell gültigen Leitlinien dringend empfohlen (1, 9).

Symptomatik

Es gibt im Gegensatz zu anderen Krebsarten keine spezifische Symptomatik und keine verfügbaren diagnostischen Verfahren zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms (37). Das Lungenkrebscreening mittels Low-dose-Computertomographie (CT) befindet sich zwar derzeit in der Prüfung, findet jedoch zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland außerhalb klinischer Studien noch keine Anwendung (38, 39). Neben der Krankheitsschwere und dem Allgemeinzustand der Patient:innen korrelieren krankheitsspezifische Symptome bei Erstdiagnose jedoch mit einer schlechten Prognose (4, 9, 40).

In den frühen Stadien ist das NSCLC häufig noch asymptomatisch. Schmerzen, Luftnot, Husten teils mit blutigem Auswurf oder andere Symptome sind regelhaft ein Ausdruck fortgeschrittener oder metastasierter Stadien (1, 2, 4, 9), weshalb die Mehrheit der Patient:innen erst in einem palliativen Stadium diagnostiziert werden (4, 41, 42).

In den Krankheitsstadien des NSCLC, die für ein primär operatives Herangehen in Frage kommen, ist der Befund eines NSCLC meist zufällig und ergibt sich im Rahmen von diagnostischen Maßnahmen bei anderen Erkrankungen oder Symptomen, die nicht durch das NSCLC verursacht werden (4).

Diagnostik

Zur Abklärung eines initialen Verdachts, z.B. aufgrund von Symptomen oder auffälligen Röntgenbefunden, werden klinische Untersuchungen und weitere bildgebende Verfahren eingesetzt (1). Zu den klinischen Untersuchungen zählen die Erfragung der Krankheitsvorgeschichte und Rauchgewohnheiten zur Abklärung einer Prädisposition, die Feststellung der beruflichen Schadstoffexposition, die Feststellung von eventuellen Begleiterkrankungen sowie die Feststellung des Allgemeinzustandes (9). Außerdem werden verschiedene Laborparameter erhoben (1). Anhand bildgebender Verfahren werden die Lage und Größe des Primärtumors bestimmt und der Metastasierungsgrad ermittelt (1, 9).

In Deutschland wird hierfür bei vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption im Allgemeinen ein volldiagnostisches CT von Thorax und Abdomen, sowie ein Schädel-MRT empfohlen. Bei NSCLC der Stadien IB bis IIIB (und ggf. Stadium IA), sowie in Stadium IV soll eine Ganzkörper-Fluor-18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie mit integrierter Computertomographie (FDG-PET/CT)-Untersuchung erfolgen (9, 43). Alternativ kann eine Kombination aus Abdomen-CT und Knochenszintigraphie oder Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) oder Knochenszintigraphie und Sonografie zum Einsatz kommen. Zur histopathologischen Untersuchung und phänotypischen Charakterisierung können in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation des Tumors Biopsien entnommen werden (9, 37).

Die Gewinnung von Tumorgewebe oder Tumorzellen ist eine Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung und eine präzise histologische und molekulargenetische Charakterisierung des Tumors. Die histologische Untersuchung dient der Bestätigung der Diagnose. Mithilfe zusätzlicher immunhistochemischer Untersuchungen kann die diagnostische Genauigkeit v.a. bei wenig differenzierten Tumorzellen erhöht werden und eine Subklassifizierung insbesondere des NSCLC erfolgen (44-46). Für die NSCLC der frühen Stadien IB-IIIa ist die Testung auf EGFR-Mutationen der Exone 19 und 21 empfohlen (1, 9).

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

In den frühen, operablen Stadien IB-IIIa, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, besteht ein kurativer Therapieansatz. Die wichtigste und wirksamste Maßnahme zur Behandlung eines NSCLC der Stadien IB-IIIa ist die primäre chirurgische Entfernung des Tumors. Bedingung für die Operabilität eines Tumors ist regelhaft ein präoperativer Lymphknotenstatus von N0 oder N1. Postoperativ kann sich dennoch eine N2-Situation ergeben, die dann nach den Robinson-Kriterien (siehe Tabelle 3-4) eine Subklassifikation des Stadiums IIIa und somit eine Differenzierung zwischen prä- und postoperativ diagnostizierten Lymphknotenmetastasen erfordert (23). Die Resektion des Tumors kann vollständig oder nur partiell erfolgen. Um das Risiko eines Lokalrezidivs möglichst gering zu halten, sollte der Tumor jedoch, sofern möglich, mittels Kompletresektion (R0-Resektion) entfernt werden (1, 9). Für die Stadien II, IIIa₁ und IIIa₂ kann nach einer Resektion eine adjuvante Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie zum Einsatz kommen (siehe Abbildung 3-1) (1, 9). Bei nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutationen (Ex19del und L858R) soll Patient:innen eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über drei Jahre angeboten werden (1, 9). Das Wiederauftreten der Erkrankung ist als Scheitern dieses Heilungsversuchs zu verstehen und bedingt in der Regel palliative Folgetherapien (1, 4, 9). Im Stadium IIIa kann im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie zudem eine Strahlentherapie des Mediastinums zum Einsatz kommen (siehe Abbildung 3-1) (1, 9, 47). Diese ist jedoch nur in Einzelfällen in bestimmten Substadien des Stadiums IIIa bei Patient:innen unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands angezeigt, vor allem dann, wenn sich intra- oder postoperativ ein Befall von Lymphknotenstationen vom Typ Multilevel-N2 oder kapselüberschreitender Lymphknotenmetastasen herausstellt (1, 9, 23). Außerdem gilt es in diesem Zusammenhang zu beachten, dass derzeit nur eine sehr limitierte Evidenz bezüglich der Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode zur Verfügung steht. Ein signifikanter Einfluss auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit konnte bezüglich einer postoperativen Bestrahlung des Mediastinums bisher nicht nachgewiesen werden (9, 48-50).

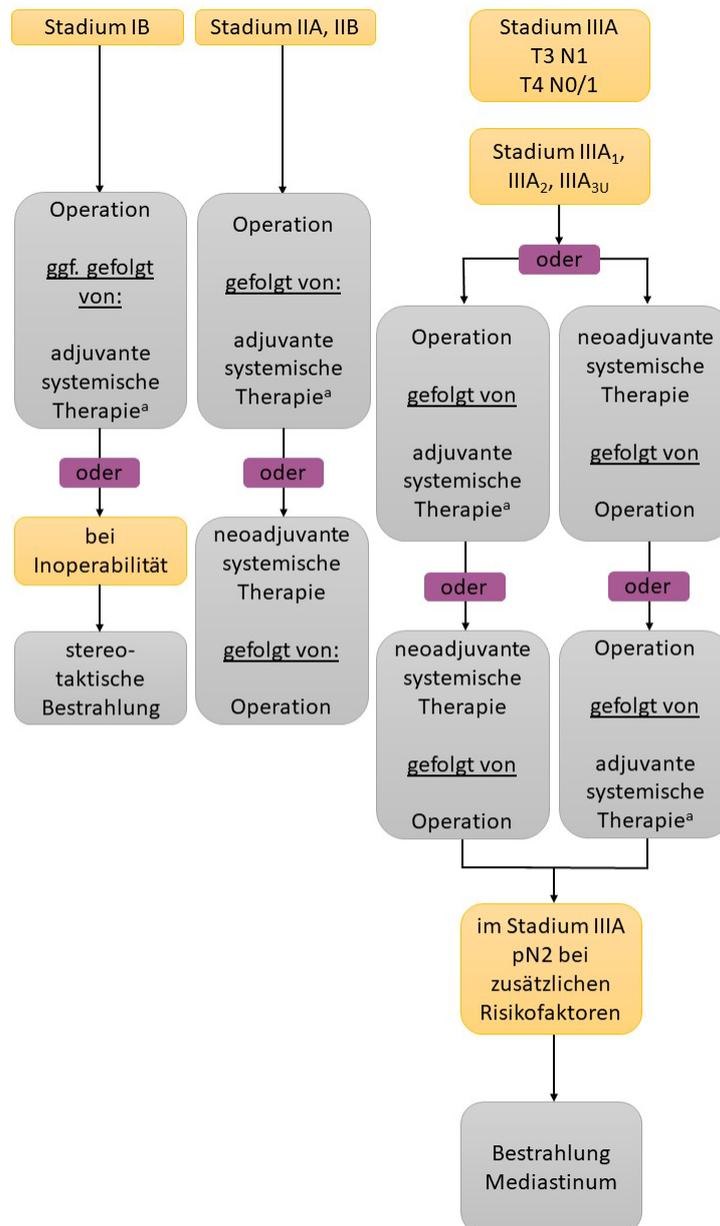


Abbildung 3-1: Therapiestruktur für das NSCLC der Stadien IB-III A

Gemäß Leitlinie sind die Therapieempfehlungen abhängig vom Stadium der Erkrankung. Die Einteilung der NSCLC-Stadien erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation Version 8. Die TNM-Klassifikation gibt Auskunft über Größe und Ausmaß des Tumors (T), das Vorliegen und Ausmaß regionärer Lymphknoten (N)-metastasen sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M) in anderen Geweben und Organen. In Abbildung 3-1 sind nur Therapieempfehlungen für die Stadien IB-III A (III A₁, III A₂ und III A_{3U}) gemäß Leitlinie aufgeführt (1).

a: Empfohlene Optionen einzeln oder in Kombination: Für die Stadien IIA-III A: platin-haltige Chemotherapie; für die Stadien IB-III A bei den EGFR-Mutationen (Ex19del, L858R): Osimertinib; für die Stadien IIA-III A bei PD-L1-Expression auf Tumorzellen $\geq 50\%$ und EGFR/ALK Wildtyp: Atezolizumab.

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach der DGHO 2022 (1).

EGFR-Mutationen im NSCLC

Genetische Veränderungen des Tumors bilden die Grundlage für die Typisierung des NSCLC, um zielgerichtete Therapien zu ermöglichen. Aktivierende Mutationen innerhalb der EGFR-Tyrosinkinasedomäne (mutationspositive EGFR-Varianten) führen in der Regel zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung des Rezeptors. Anti-apoptotische Signaltransduktionswege, wie der Mitogen-Activated Protein (MAP)-Kinase- und der Phosphoinositol-3 (PI3)-Kinase-Signaltransduktionsweg, werden initiiert, was folglich zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen kontrollierter Apoptose und Proliferation führt (51-54). Das Vorliegen von aktivierenden EGFR-Mutationen kann zu einer erhöhten Rezeptoraktivität und dadurch zu einer erhöhten Zellproliferation führen. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten auftretenden aktivierenden EGFR-Aberrationen sind eine Deletion in Exon 19 sowie die im Exon 21 auftretende Punktmutation L858R (1, 55, 56).

Bei etwa 7,0%-14,2% der deutschen Patient:innen wird ein NSCLC durch eine aktivierende EGFR-Mutation verursacht (57, 58).

Aktuelle europäische Leitlinien empfehlen bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation bei Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC-Stadium eine zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) (35, 59, 60). Für die frühen Stadien des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen sind bis heute außer Osimertinib keine anderen EGFR-TKI als zielgerichtete, adjuvante Therapien zugelassen oder empfohlen (1, 9).

Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und für die eine adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion in Frage kommt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieziele und therapeutischer Bedarf in der adjuvanten Behandlung des NSCLC

Die adjuvante Therapie der frühen Stadien IB bis IIIA hat einen kurativen Anspruch mit dem Ziel der dauerhaften Tumorfreiheit und einer dadurch bedingten Verlängerung der Überlebenszeit (1). Gleichzeitig sollte die Therapie im Idealfall gut verträglich sein und die Lebensqualität der Patient:innen erhalten bzw. nicht negativ beeinflussen. Durch eine Operation kann der Tumor in ca. 95% der Fälle vollständig reseziert werden (61). Die Angst vor einem Wiederauftreten der Erkrankung bzw. das Wissen um das Scheitern des Heilungsversuchs stellt eine der größten Belastungen für Krebspatient:innen dar (62). Die psychischen und physischen Folgen eines Rezidivs führen oftmals zu einer deutlichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (63). Ein Rezidiv mit zugleich fortgeschrittenem Tumorstadium (IIIB-IV) geht in der Regel mit einer Vielzahl von Symptomen (z.B. Husten, Dyspnoe, Fatigue oder Schmerzen) sowie einer Palliativversorgung und den damit verbundenen Nebenwirkungen einher (1, 4, 63). Trotz der kurativen Absicht in den frühen NSCLC-Stadien ist der Anteil an Patient:innen, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden, bisher hoch (9, 64). Die Prognose ist dabei primär vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig. So sind im Stadium IB etwa die Hälfte der Patient:innen (45%) und im fortgeschrittenen Stadium IIIA bereits ca. drei Viertel der Patient:innen (76%) von einem Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von fünf Jahren betroffen (64). Innerhalb der ersten drei Jahre ist das Risiko eines Rezidivs dabei am höchsten (65). Häufig geht das Wiederauftreten lokaler Tumore auch in zeitlich geringem Abstand mit dem Auftreten von Fernmetastasen einher. In einer Studie von 975 Patient:innen (Stadium I und II bei Erstdiagnose) traten bei 26% Rückfälle auf. Bei 74,2% davon wurden gleichzeitig Metastasen nahe und entfernt von der Stelle des resezierten Primärtumors lokalisiert (66). Die postoperative 5-Jahres-Überlebensrate ist mit etwa 73% im Stadium IB, ca. 60% bis 65% im Stadium IIA, 53% bis 56% im Stadium IIB und ca. 15% bis 40% für das sehr heterogene Stadium IIIA niedrig (1). Aus diesen Gründen ist das oberste Ziel der adjuvanten Behandlung früher NSCLC-Stadien, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und so unter Erhalt einer hohen Lebensqualität die Überlebensprognose deutlich zu verbessern. Die Rezidiv- und 5-Jahres-Überlebensraten zeigen jedoch deutlich, dass dieses Ziel durch die bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend erfüllt wird und der therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten nicht gedeckt ist.

Eine besondere Herausforderung beim NSCLC ist die Therapie von Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS), deren erstmaliges Auftreten mit einer besonders schlechten Überlebensprognose und einer teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik (z.B. neurokognitive Defizite, Krampfanfälle) verbunden ist (55, 67-69). So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten (70, 71). Bei Patient:innen mit EGFR-mutiertem NSCLC ist die Entwicklung von Metastasen im ZNS mit bis zu 50% besonders häufig (72, 73). Ein entscheidender Faktor für den Behandlungserfolg von ZNS-Metastasen ist die ZNS-Gängigkeit eines Wirkstoffs. Die EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation können aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften die intakte Blut-Hirn-Schranke nur in eingeschränktem Maße passieren oder werden aktiv aus dem ZNS geschleust (74-77). Dadurch können die Entwicklung und das Wachstum von ZNS-Metastasen nicht verhindert werden und es kommt zum Fortschreiten der Erkrankung. Auch in den frühen NSCLC-Stadien werden dringend Therapieoptionen benötigt, die das Auftreten von ZNS-Metastasen verhindern bzw. deutlich hinauszögern (69, 73).

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

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Osimertinib

Bis zur Zulassung von Osimertinib am 21.05.2021 stand für die adjuvante Behandlung der Stadien IB-IIIa bei EGFR-mutierten Patient:innen in Deutschland keine zugelassene, zielgerichtete adjuvante Behandlung zur Verfügung (1). Weitere EGFR-TKIs wurden nur im Rahmen von Studien als zielgerichtete adjuvante Therapiemaßnahme in den frühen Stadien des NSCLC geprüft (78-84). In der Zwischenzeit wurde nun auch Pembrolizumab für die adjuvante Behandlung der Stadien IB-IIIa zugelassen (85).

Die Wirksamkeit von Osimertinib, der zu den EGFR-TKI der dritten Generation (86, 87) zählt, wurde bereits in fortgeschrittenen und metastasierten Stadien gezeigt und für die frühen Stadien des NSCLC bei initialer Tumorfreiheit durch Erteilen der Zulassung bestätigt.

Mit Osimertinib steht bis heute der einzige Wirkstoff zur zielgerichteten, adjuvanten Behandlung der Stadien IB-IIIa des EGFR-mutierten NSCLC zur Verfügung, der entscheidend zur Vermeidung von Rezidiven und zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit auf Kuration beiträgt (88) und zudem Hinweise auf einen protektiven Effekt in Bezug auf ZNS-Metastasen als Erstmanifestation eines Rezidivs liefert (88). Osimertinib besitzt eine sehr gute ZNS-Gängigkeit und kann so entscheidend zu einem wichtigen Therapieziel des NSCLC und zu einer systemischen Kontrolle der Erkrankung beitragen (75, 89), wodurch sich die Prognose der Patient:innen entscheidend verbessert. Des Weiteren birgt Osimertinib durch seine geringe Bindungsaffinität zur Wildtypform des EGFR und zu strukturähnlichen Rezeptortyrosinkinasen nur ein geringes Nebenwirkungspotenzial (86, 87, 90, 91). Der Einsatz von Osimertinib in der adjuvanten Behandlung wird zudem in den deutschen Leitlinien für die Stadien II-IIIa bei EGFR-mutierten NSCLC-Patient:innen empfohlen (1, 9).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass aktuell keine weiteren Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen werden. Zudem sind die 5-Jahres-Überlebens- und Rezidivraten der Patient:innen in den Stadien IB-IIIa unter Berücksichtigung der kurativen Absicht der Behandlung nicht zufriedenstellend. Somit besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, die zu einer Vermeidung von Rezidiven führen und sich positiv auf das Gesamtüberleben der Patient:innen auswirken. Durch Osimertinib steht erstmals eine orale, zielgerichtete, effektive Therapie in der adjuvanten Behandlungssituation zur Verfügung, die gut verträglich ist und das Risiko eines Rezidivs des EGFR-mutierten NSCLC weiter reduzieren kann (88). Somit trägt Osimertinib entscheidend dazu bei, den großen therapeutischen Bedarf in der adjuvanten Behandlung des frühen EGFR-mutierten NSCLC zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter 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, 92, 93).

Inzidenz

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland die Krebserkrankung mit der zweithöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und der dritthöchsten bei Frauen. Im Jahr 2019 erkrankten ca. 35.890 Männer und 23.720 Frauen an einem Lungenkarzinom (siehe Tabelle 3-5).

Dies entspricht einer rohen Erkrankungsrate von 87,5 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern bzw. 56,3 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen. Für das Jahr 2022 wurden seitens des RKI 34.700 Neuerkrankungen bei Männern und 25.000 Neuerkrankungen bei Frauen prognostiziert (2). Eine Prognose für das Jahr 2023 wurde mit der Neuerscheinung des RKI-Bandes für 2019/2020 aufgrund der coronavirus disease 2019 (COVID 19)-Pandemie seitens des RKI nicht veröffentlicht (93).

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

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

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

a: je 100.000 Personen
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Modifiziert nach RKI-Krebsregisterband 2019/2020 (93).

In Bezug auf die Neuerkrankungen bestehen wesentliche alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern liegt eine wesentlich höhere Inzidenz des Lungenkarzinoms vor als bei Frauen. Das mediane Erkrankungsalter lag in den Jahren 2019 und 2020 bei Männern bei 70 Jahren und bei Frauen bei 69 Jahren (siehe Tabelle 3-5). Anhand des RKI-Krebsregisterbandes für 2019/2020 wird 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 3.12.2
Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020
je 100.000

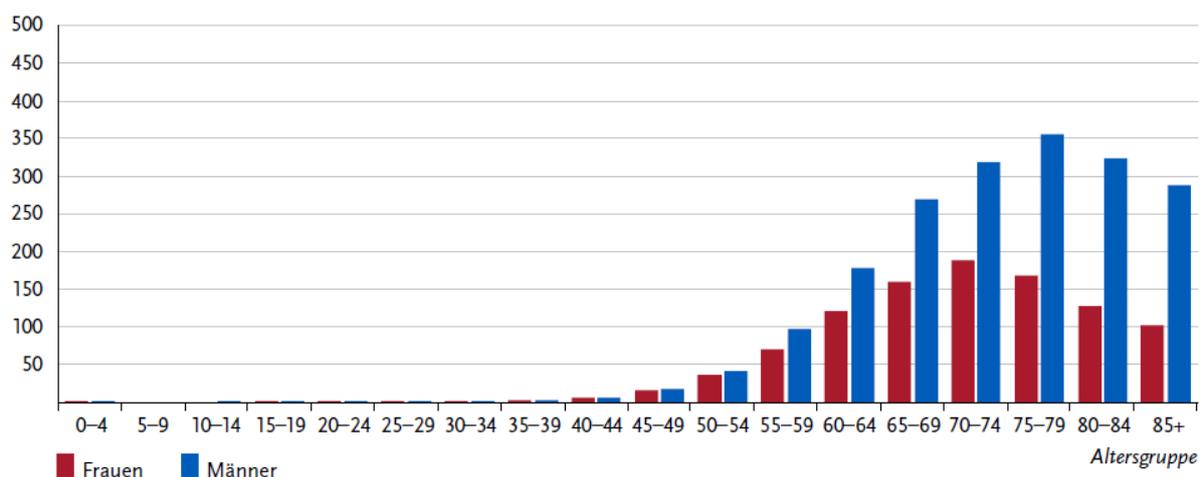


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Personen

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: entnommene Abbildung 3.12.2 aus (93).

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 bis 2020) neu erkrankt sind (2, 92, 93).

Im Jahr 2019 lag die 5-Jahres-Prävalenz bei Männern bei 55.500, bei Frauen hingegen bei 41.300. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 somit bei 96.800 (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD 10 C33-C34) im Jahr 2019

Prävalenz	Männer	Frauen	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz C33.0-C34.0	55.500	41.300	96.800
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modifiziert nach RKI-Krebsregisterband 2019/2020 (93).			

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

Für die Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz liegen zurzeit keine aktuellen Daten vor. Um für die nächsten fünf Jahre die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz zu prognostizieren, wurden nachfolgend Daten der RKI-Krebsregisterbände der Jahre 2016-2020 herangezogen (2, 92, 93). Basierend auf den verfügbaren Daten dieser einzelnen Krebsregisterbände des RKI wurde anhand einer linearen Regression eine Tendenz für die Entwicklung des NSCLC in den nächsten fünf Jahren abgeschätzt (siehe Tabelle 3-7).

Mithilfe dieser linearen Regression lässt sich pro Jahr für die Inzidenz eine Steigerungsrate von -54 und für die 5-Jahres-Prävalenz eine Steigerungsrate von 75 berechnen (94).

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

Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2024 bis 2029

	Jahr	Inzidenz^a	5-Jahres-Prävalenz^{a,b}
Historische RKI-Daten	2016	57.460	96.500
	2017	58.610	k.A.
	2018	57.220	91.600
	2019	59.610	k.A.
	2020	56.690	96.800
Prognose^a (Spanne)	2024	57.594	95.417
	2025	57.540	95.492
	2026	57.486	95.567
	2027	57.432	95.642
	2028	57.378	95.717
	2029	57.324	95.792

a: Zur Berechnung der linearen Regression wurden die Werte aus den Jahren 2016 bis 2020 der RKI-Krebsregisterbände herangezogen. Da die dort vorliegenden Angaben anhand ganzer Zahlenwerte dargestellt werden, wird auch im Folgenden mit ganzen Zahlenwerten weitergerechnet.

b: Den Angaben der RKI-Krebsregisterbände 2016 bis 2020 lassen sich keine Prävalenzangaben für die Jahre 2017 und 2019 entnehmen (2, 92, 93).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: RKI-Krebsregisterbände 2016-2020 (2, 92, 93), Eigene Berechnungen (94).

Für das Jahr 2024 ergeben sich 57.594 Neuerkrankungen. Bis zum Jahr 2029 sind 57.324 neuerkrankte Patient:innen zu erwarten (Tabelle 3-7).

Für das Jahr 2024 ergeben sich für eine 5-Jahres-Prävalenz 95.417 prävalente Patient:innen und für das Jahr 2029 lassen sich 95.792 prävalente Patient:innen prognostizieren (Tabelle 3-7).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Osimertinib als adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumor- resektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-klein- zelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB- IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.	Teilpopulation 1^{a,b}	890 ^c (727-1.052)	785 (640-930)
	Teilpopulation 2^a	<10 bzw. nicht zutreffend	<10 bzw. nicht zutreffend
<p>a: Es wird davon ausgegangen, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) alle Patient:innen, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, diese erhalten. Somit kommen die Patient:innen der Teilpopulation 2 für eine Therapie mit Osimertinib nur in Einzelfällen oder gar nicht infrage.</p> <p>b: AstraZeneca zieht die Patient:innenzahlen aus Erstbeschluss und Tragenden Gründen zum Erstbeschluss vom 16. Dezember 2021 heran (16, 95)</p> <p>c: gerundete Zahlenwerte</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: G-BA Tragende Gründe zum Beschluss und Beschlusstext (16, 95).</p>			

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

Herleitung der Zielpopulation

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

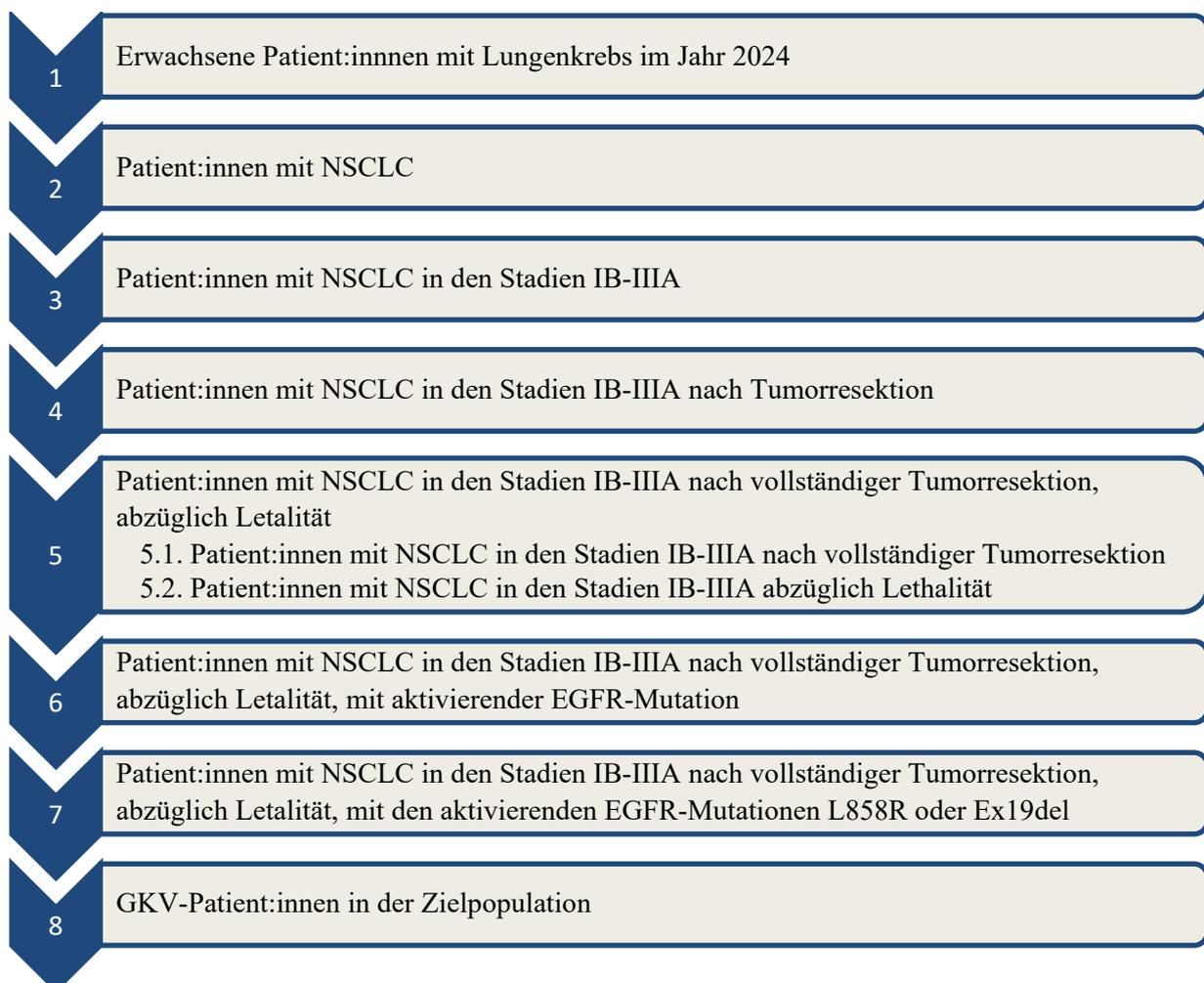


Abbildung 3-3: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet

Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1. Schritt (Erwachsene Patient:innen mit Lungenkrebs im Jahr 2024)

Für die Berechnung der Zielpopulation zum vorliegenden Anwendungsgebiet dient die in Abschnitt 3.2.3 prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2024 als Ausgangswert. Hieraus ergeben sich für das Jahr 2024 **57.594** inzidente Patient:innen mit Lungenkrebs in Deutschland (Tabelle 3-7).

2. Schritt (Patient:innen mit NSCLC)

Osimertinib ist für die Behandlung des NSCLC zugelassen. Angaben zum prozentualen Anteil des NSCLC an allen Lungentumoren liefern die Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) und das Tumorregister München (TRM) (6-8). 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 gehören 82,6% aller bösartigen Lungentumore zur Gruppe des NSCLC (Folie 10; Patient:innen mit Lungenkarzinom abzüglich der Patient:innen mit SCLC: 100% - 17,4%) (6).

Das TRM betrachtet eine Population im Einzugsgebiet von München von 4,92 Millionen in den Diagnosejahren 1988-2020. Aus den Daten des TRM 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: $29.100 / (29.100 + 6.356)$) (7, 8).

Auf Basis der herangezogenen Quellen ergibt sich mit 82,1% die Untergrenze von **47.285** Patient:innen sowie mit 82,6% die Obergrenze von **47.573** Patient:innen.

3. Schritt (Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A)

Osimertinib ist zugelassen für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion in den Stadien IB-III A. Die prozentualen Anteile der Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A können mittels Daten aus dem aktuellen Jahresbericht Lunge 2023 näherungsweise ermittelt werden (61). Hier werden die operativen Primärfälle mit Lungenkarzinom nach Stadium angegeben. Bezogen auf die Gesamt-Primärfälle entfallen 5,57% auf Stadium IB, 1,87% auf Stadium IIA, 6,88% auf Stadium IIB und 11,31% auf Stadium III A (61). Diese Anteile wurden auf die untere und obere Spanne der Patient:innen mit NSCLC angewendet und addiert. Dies entspricht einer Spanne von **12.119** bis **12.193** NSCLC-Patient:innen in den Stadien IB-III A, die eine Tumoresektion erfahren haben.

Ferner schließen die operablen Primärfälle mit Lungenkarzinom nicht nur NSCLC-Fälle, sondern auch SCLC- oder sonstige Lungenkarzinomfälle ein, die gemäß Leitlinien auch eine adjuvante Behandlung erhalten können. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass nur etwa 17,4% (Datengrundlage ADT) bis 17,9% (Datengrundlage TRM) der Lungentumore als SCLC kategorisiert werden und davon in Stadium I-II bzw. III lediglich 5% bzw. 30% vorstellig werden. Daher machen die Nicht-NSCLC-Primärfälle nur einen sehr kleinen Teil aus (1, 6-8). Folglich kommt es bei der Ermittlung der NSCLC-Patient:innen in den Stadien IB-III A zu einer Überschätzung der Zahlen, die jedoch als gering eingestuft wird.

4. Schritt (Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach Tumorresektion)

Unter den Patient:innen mit NSCLC der Stadien IB-III A werden diejenigen betrachtet, die sich einem operativen Eingriff zur Tumorresektion unterziehen. Diese Anteile werden im aktuellen Jahresbericht Lunge aus dem Jahr 2023 auf 72,97% für Stadium IB, auf 69,35% für Stadium IIA, auf 66,98% für Stadium IIB und auf 49,12% für Stadium III A beziffert (61). Diese Anteile wurden auf die Spanne des vorherigen Schrittes angewendet. Daraus ergibt sich für Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach Tumorresektion eine Untergrenze von **7.341** Patient:innen und eine Obergrenze von **7.386** Patient:innen.

5. Schritt (Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität)

Im nächsten Schritt werden nur diejenigen Patient:innen betrachtet, deren Tumor vollständig entfernt worden ist. Für die Patient:innen in Stadium I-II gibt der Lungenbericht 2023 einen Anteil von 98,51% und für Patient:innen in Stadium III einen Anteil von 92,31% an (61) (*Schritt 5.1*).

Des Weiteren ist in diesem Schritt die Letalität in der frühen postoperativen Phase zu berücksichtigen, die im aktuellem Lungenbericht aus dem Jahr 2023 auf 1,72% beziffert wird (61) (*Schritt 5.2*). Folglich ergibt sich daraus eine Untergrenze von **6.947** Patient:innen und eine Obergrenze von **6.989** Patient:innen.

6. Schritt (Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität, mit aktivierender EGFR-Mutation)

Zur Bestimmung des Anteils an NSCLC-Patient:innen mit nachgewiesener aktivierender EGFR-Mutation liegen die Quellen Frost et al. 2022 und Griesinger et al. 2021 vor (57, 58).

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 (57). 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 EGFR-mutationspositiven Patient:innen in Deutschland wird 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 (58). Aus den Testergebnissen für aktivierende Treibermutationen von 3.717 Patient:innen innerhalb der Jahre 2015-2019 lässt sich für den Anteil an EGFR-mutationspositiven Patient:innen ein oberer Anteilswert von 14,2% entnehmen.

Entsprechend ergibt sich mit 7,0% eine untere Grenze von **486** Patient:innen und mit 14,2% eine obere Grenze von **992** Patient:innen.

7. Schritt (Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität, mit den aktivierenden EGFR-Mutation 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 et al. herangezogen (96, 97).

Gahr et al. untersuchten im Rahmen einer süddeutschen multizentrischen Studie 1201 NSCLC-Patient:innen mit kaukasischer Herkunft auf ihren EGFR-Mutationsstatus. Unter diesen 1.201 NSCLC-Proben wurde in 118 Fällen eine aktivierende EGFR-Mutation identifiziert. Mit 28 Fällen betrug der Anteil der L858R-Mutation an allen aktivierenden EGFR-Mutationen 23,7%, wohingegen der Anteil der Deletion im Exon 19 mit 73 Fällen auf 61,9% beziffert wurde (97). Insgesamt beläuft sich damit der Anteil der aktivierenden Mutationen L858R und Ex19del auf 85,6%.

Faehling et al. analysierten bei 824 Patient:innen von überwiegend kaukasischer Herkunft, die von 2006 bis 2015 in süddeutschen Kliniken die Diagnose eines NSCLC erhielten, ihren EGFR-Mutationsstatus. Unter 44 EGFR-mutierten Testresultaten handelte es sich in 12 Fällen (27,3%) um eine L858R-Mutation und in 27 Fällen (61,4%) um eine Deletion im Exon 19 (96). Der Anteil der aktivierenden Mutationen L858R und Ex19del beträgt damit in Summe 88,7%.

Hieraus ergibt sich für Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach vollständiger Tumorresektion und den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del eine Untergrenze von **416** Patient:innen und eine Obergrenze von **880** Patient:innen.

8. 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 2022 mit 73.630.000 Versicherten angegeben (98). Gemäß dem Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland für das Jahr 2022 84.358.845 Einwohner:innen (99). Daraus lässt sich ein GKV-Anteil von 87,28% errechnen.

In Bezug auf die Anzahl an GKV-Patient:innen in der Zielpopulation ergibt sich die absolute Untergrenze von **363** Patient:innen sowie die absolute Obergrenze von **768** Patient:innen.

Die Anzahl der Patient:innen der GKV in der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf **566** Patient:innen.

9. Schritt (Limitationen bei der Herleitung der Zielpopulation, Verwendung vorheriger Patient:innenzahlen aus dem Erstbeschluss vom 16. Dezember 2021)

Es zeigen sich Limitationen bei der vorliegenden Herleitung der Zielpopulation, sodass die ermittelte Anzahl an GKV-Patient:innen unterschätzt ist. Aus Sicht von AstraZeneca ergibt sich aufgrund der Limitationen kein Anpassungsbedarf gegenüber dem Erstbeschluss vom 16. Dezember 2021. In der vorliegenden erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf sollte die vom G-BA im Rahmen des Erstbeschlusses vom 16. Dezember 2021 zugrunde gelegte Zielpopulation sowie die GKV-Patient:innen in der Zielpopulation herangezogen werden (16, 95). Somit ergibt sich für die Patient:innen mit NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del (Zielpopulation) eine Anzahl von **890 (Spanne: 727-1.052; Schritt 9.1)** und für die Anzahl an Patient:innen in der GKV eine Anzahl von **785 (Spanne: ca. 640-930; Schritt 9.2)** Patient:innen für die Teilpopulation 1 (16, 95).

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

Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Rechen-schritt	Population	Anteil in %	Anzahl	Quelle
1	Erwachsene Patient:innen mit einem Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) im Jahr 2024	-	57.594	Eigene Berechnung; basierend auf RKI-Krebsregisterbänden 2016-2020 (2, 92, 93)
2	Patient:innen mit NSCLC	82,1-82,6	47.285-47.573	ADT (6) TRM (7, 8)
3	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A	IB: 5,57 IIA: 1,87 IIB: 6,88 IIIA: 11,31	12.119-12.193	Lungenbericht 2023 (61)
4	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach Tumorresektion	IB: 72,97 IIA: 69,35 IIB: 66,98 IIIA: 49,12	7.341-7.386	Lungenbericht 2023 (61)
5	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität			
5.1	Patient:innen mit NSCLC, in den Stadien IB-III A nach vollständiger Tumorresektion	IB: 98,51 IIA: 98,51 IIB: 98,51 IIIA: 92,31	7.069-7.112	Lungenbericht 2023 (61)
5.2	Patient:innen mit NSCLC, in den Stadien IB-III A nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität	98,28	6.947-6.989	Lungenbericht 2023 (61)
6	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-III A nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität, mit aktivierender EGFR-Mutation	7,0-14,2	486-992	Frost et al. 2022 (57) Griesinger et al. 2021 (58)

Rechen-schritt	Population	Anteil in %	Anzahl	Quelle
7	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IB-IIIa nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität, mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del	85,6-88,7	648 ^a (416-880)	Gahr et al. 2013 (97), Faehling et al. 2017 (96)
8	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	87,28	566 ^a (363-768)	BMG (98), Destatis (99)
9	Limitationen bei der Herleitung der Zielpopulation			
9.1	Patient:innen mit NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del	85,6-88,7	890 ^{b,c} (727-1.052)	G-BA Tragende Gründe, 2021 (16)
9.2	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation gemäß Erstbeschluss 2021	87,84	785 ^b (640-930)	G-BA Beschluss, 2021 (95)
<p>a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innen-Zahlen. b: AstraZeneca zieht die Patient:innenzahlen aus Erstbeschluss und Tragenden Gründen zum Erstbeschluss vom 16. Dezember 2021 heran (16, 95) c: gerundete Zahlenwerte</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnungen (94), G-BA Tragende Gründe zum Beschluss und Beschlusstext (16, 95).</p>				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Osimertinib als adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen	Teilpopulation 1 ^{a,b}	Erheblich	785 (640-930)
	Teilpopulation 2 ^a	Kein Zusatznutzen	<10 bzw. nicht zutreffend

a: Es wird davon ausgegangen, dass gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) alle Patient:innen, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, diese erhalten. Somit kommen die Patient:innen der Teilpopulation 2 für eine Therapie mit Osimertinib nur in Einzelfällen oder gar nicht infrage.

b: AstraZeneca zieht die Patient:innenzahlen aus Erstbeschluss und Tragenden Gründen zum Erstbeschluss vom 16. Dezember 2021 heran (16, 95).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: G-BA Tragende Gründe zum Beschluss und Beschlusstext (16, 95).

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

Der in Modul 4 A, Abschnitt 4.4 dargelegte Zusatznutzen gilt für die Teilpopulation 1. Für Teilpopulation 2 stehen keine vergleichenden Daten zur Verfügung.

In der deutschen Versorgungsrealität wird Osimertinib den Patient:innen im AWG im Anschluss an eine Komplettresektion und eine platinbasierte adjuvante Chemotherapie gemäß Leitlinienempfehlung verabreicht. Sofern aufgrund des Krankheitsstadiums (Stadium IB) die adjuvante Chemotherapie nicht indiziert ist oder aufgrund von patientenspezifischen Faktoren keine Eignung für eine adjuvante Chemotherapie vorliegt, wird Osimertinib direkt im Anschluss an eine Komplettresektion verabreicht (1). Entsprechend befinden sich die Patient:innen im AWG in Teilpopulation 1. Patient:innen der Teilpopulation 2 wird eine Therapie mit Osimertinib nur in Einzelfällen bzw. gar nicht verabreicht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgten auf Grundlage aktuell gültiger, evidenzbasierter Leitlinien der DGHO und der AWMF (1, 9). Darüber hinaus wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt (Stand: 10.04.2024). 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 (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 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. Gesundheitsberichtserstattung (GBE) des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998) für das Jahr 2021. 2023.
4. 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.
5. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med. 2011;32(4):669-92.
6. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020-Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
7. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2022.
8. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Kleinzelliges BC). 2022.
9. 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.
10. 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.
11. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Staging Manual in Thoracic Oncology. Second Edition. 2016.

12. Dettner FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009;136(1):260-71.
13. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Osimertinib (Tagrisso®) Modul 4 A. 2021.
14. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.1. Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant chemotherapy (ADAURA). 2019.
15. AstraZeneca AB. Final Clinical Study Report Appendix 16.1.1. Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2021.
16. 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 SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). 2021.
17. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(12):1675-84.
18. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(11):1515-22.
19. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(7):990-1003.

20. 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. 2017.
21. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 - Februar 2018 - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
22. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(3):300-11.
23. 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.
24. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren: John Wiley & Sons; 2017.
25. 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. 2016.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2021. 2021.
27. 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.
28. The Aspect Consortium. Tobacco or Health in the European Union - Past, Present and Future. 2004.
29. 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.
30. 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.
31. Deutsches Krebsforschungszentrum [Hrsg.]. Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. 2005.

32. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):605-44.
33. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer.* 2012;131(12):2724-32.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. 2022.
35. 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.
36. 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.
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. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *International Journal of Cancer.* 2020;146(6):1503-13.
39. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(6):503-13.
40. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax.* 2018;73(12):1177-81.
41. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, Belloni E, Dall'Olio V, Bernard L, et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO molecular medicine.* 2011;3(8):495-503.
42. Porter JC, Spiro SG. Detection of early lung cancer. *Thorax.* 2000;55 Suppl 1(Suppl 1):S56-S62.
43. 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.
44. Soltermann A, Moch H. Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Diagnostik, Prognose, Therapie und Prävention. *The Medical Journal.* 2009.

45. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *The European respiratory journal*. 2001;18(6):1059-68.
46. Downey P, Cummins R, Moran M, Gulmann C. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma of lung. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2008;116(6):526-9.
47. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv1-iv21.
48. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1178.
49. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(1):104-14.
50. Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1178-85.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. Minari R, Bordi P, Tiseo M. Third-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer: review on emerged mechanisms of resistance. *Translational lung cancer research*. 2016;5(6):695-708.
57. 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.
58. 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.
59. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29 Suppl 4:iv192-iv237.
60. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2023.
61. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2023. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2022 / Kennzahljahr 2021. 2023.
62. Lee Y-H, Hu C-C, Humphris G, Huang IC, You K-L, Jhang S-Y, et al. Screening for fear of cancer recurrence: Instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(6):1101-8.
63. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(2):233-41.
64. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3552-9.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Osimertinib (D-701). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 8. November 2021 von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2021.

66. Boyd JA, Hubbs JL, Kim DW, Hollis D, Marks LB, Kelsey CR. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010;5(2):211-4.
67. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108-11.
68. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, Kern I, Sadikov A, Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol*. 2014;48(2):173-83.
69. Reinmuth N, Würschmidt F. ZNS-Befall bei Patienten mit NSCLC. *Im Focus Onkologie*. 2018;21(4):54-62.
70. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2013;20(4):e300-6.
71. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:248.
72. Tan C-S, Cho BC, Soo RA. Treatment options for EGFR mutant NSCLC with CNS involvement-Can patients BLOOM with the use of next generation EGFR TKIs? *Lung Cancer*. 2017;108:29-37.
73. Hsu F, De Caluwe A, Anderson D, Nichol A, Toriumi T, Ho C. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016;96:101-7.
74. Agarwal S, Sane R, Gallardo JL, Ohlfest JR, Elmquist WF. Distribution of gefitinib to the brain is limited by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated active efflux. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010;334(1):147-55.
75. 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.
76. de Vries NA, Buckle T, Zhao J, Beijnen JH, Schellens JH, van Tellingen O. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP. *Investigational new drugs*. 2012;30(2):443-9.
77. European Medicines Agency (EMA). Giotrif: EPAR - Product Information. EMEA/H/C/002280. 2021.

78. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(34):4007-14.
79. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2017;19(1):139-48.
80. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, Tsao MS, Masters GA, Jett J, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3320-6.
81. Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, Azzoli CG, Janne PA, Govindan R, et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(2):97-104.
82. Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, et al. Updated Overall Survival and Exploratory Analysis From Randomized, Phase II EVAN Study of Erlotinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin Adjuvant Therapy in Stage III A Epidermal Growth Factor Receptor+ Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(34):3912-7.
83. Ou W, Li N, Wang BX, Zhu TF, Shen ZL, Wang T, et al. Adjuvant icotinib versus observation in patients with completely resected EGFR-mutated stage IB NSCLC (GASTO1003, CORIN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2023;57:101839.
84. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, Sugio K, Tsuboi M, Okamoto I, et al. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-III A Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;40(3):231-41.
85. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: März 2024]. 2024.
86. 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.
87. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Februar 2024]. 2024.

88. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 1 Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2022.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.]. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
93. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.]. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
94. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Osimertinib. 2024.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). 2021.
96. 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.
97. 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.
98. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2011- 2022. 2023.
99. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2022: 2023. 2023.

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1				
<i>Beobachtendes Abwarten</i>				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	Nicht bezifferbar.		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^a	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Teilpopulation 2				
<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	In Zyklen 2x pro 21-Tage Zyklus	17,4 Zyklen	2
Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes)		In Zyklen 2x pro 21-Tage Zyklus	17,4 Zyklen	2
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)</i>				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	In Zyklen 1x pro 21-Tage Zyklus	17,4 Zyklen	1
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)		In Zyklen 1x pro 21-Tage Zyklus	17,4 Zyklen	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), DGHO 2022 (5).</p>				

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

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA zur Bestimmung der zVT eine systematische Recherche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien durchgeführt und die Stellungnahmen wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) herangezogen (6).

Der G-BA stellt fest, dass in den Leitlinien als Komponenten für die adjuvante Chemotherapie der frühen Stadien die Wirkstoffe Cisplatin, Vinorelbin und Paclitaxel empfohlen werden. Paclitaxel ist jedoch in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den von den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung angewendeten medikamentösen Therapien (6). Der Einsatz von Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ist gemäß G-BA nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium vorgesehen, die nach vollständiger Tumoresektion für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind (entspricht Teilpopulation 2). Demgegenüber wird für alle Patient:innen der Stadien IIB-III A Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin als postoperative (adjuvante) Chemotherapie seitens des G-BA empfohlen (entspricht Teilpopulation 2).

Für Patient:innen mit komplett reseziertem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen gibt es nach einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie oder für Patient:innen, die nicht für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, keine expliziten Leitlinien-Empfehlungen für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung. Daher hat der G-BA *beobachtendes Abwarten* als zVT für diese Patientenpopulation bestimmt (entspricht Teilpopulation 1) (6).

Zu bewertendes Arzneimittel

Osimertinib

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation 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.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation 1

Beobachtendes Abwarten

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

Teilpopulation 2

Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin

Gemäß Fachinformation ist die Cisplatin-Dosis im Rahmen einer Kombinationschemotherapie zu reduzieren. Die übliche Dosis beträgt 20 mg/m² Körperoberfläche (KOF) oder mehr, einmal alle 3 bis 4 Wochen (1). Die erforderliche Dosisanpassung von Cisplatin für die Kombination mit Vinorelbin wurde der DGHO-Leitlinie entnommen, die für die adjuvante Chemotherapie eine Gabe von 50 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Cisplatin an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tage Zyklus infundiert über 60 min empfiehlt (5).

Laut Fachinformation kann bei Kombinationen mit anderen Zytostatika die übliche Dosis von Vinorelbin (25-30 mg/m² KOF) normalerweise beibehalten werden, während die Häufigkeit der Behandlung hingegen entsprechend den Behandlungsprotokollen, die sich in der Therapie der Erkrankung als wirksam erwiesen haben, reduziert wird (4). Die Behandlung mit Vinorelbin ist unter engmaschiger hämatologischer Kontrolle durchzuführen. Gegebenenfalls kann eine toxizitätsbedingte Modifizierung der Dosis notwendig sein (4).

In den Therapieprotokollen der DGHO-Leitlinie wird für Vinorelbin in der Kombination mit Cisplatin eine intravenöse Verabreichung von 25 mg/m² KOF über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus empfohlen (5). Gemäß Fachinformation richtet sich die festgelegte Behandlungsdauer von Vinorelbin nach dem Zustand der Patient:in und nach dem gewählten Therapieschema.

Für die Kombinationstherapie aus Cisplatin und Vinorelbin wird von 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr ausgegangen, was bei zweimaliger Gabe pro Zyklus 34,8 Behandlungstagen entspricht.

Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m², angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m², mit drei Wochen Pause zwischen den Therapiekursen. Die Fachinformation enthält keine Angaben zur Dauer der Behandlung (3). Es wird daher von 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr ausgegangen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Teilpopulation 2			
<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>			
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	In Zyklen 2x pro 21-Tage Zyklus	34,8
Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes)		In Zyklen 2x pro 21-Tage Zyklus	34,8
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)</i>			
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	In Zyklen 1x pro 21-Tage Zyklus	17,4
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)		In Zyklen 1x pro 21-Tage Zyklus	17,4
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), DGHO (5).</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{a,b}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	365	80,00 mg	80,00 mg*365 = 29.200,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{a,b}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1				
<i>Beobachtendes Abwarten</i>				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumoresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	Nicht bezifferbar.		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{a,b}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Teilpopulation 2				
<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	34,8	50 mg/m ² KOF = 95,59 mg	95,59 mg*34,8 = 3.326,68 mg
Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes)			25 mg/m ² KOF = 47,80 mg	47,80 mg*34,8 = 1.663,34 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^{a,b}	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)</i>				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	17,4	80 mg/m ² KOF = 152,95 mg	152,95 mg*17,4 = 2.661,34 mg
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)			175 mg/m ² KOF = 334,58 mg	334,58 mg*17,4 = 5.821,69 mg
<p>a: 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>b: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), DGHO (5), Kostenberechnung (7).</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 (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen wurden, entstammen den entsprechenden Fachinformationen der in Tabelle 3-13 genannten Arzneimittel (1-4). Im Falle der Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin wurden die Angaben der DGHO-Leitlinie 2022 entnommen (5).

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

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (7).

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Osimertinib Monotherapie</i>		
Osimertinib (TAGRISSO®)	5.760,15 €	5.432,48 € (325,67 € ^b ; 2,00 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Teilpopulation 1		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Teilpopulation 2		
<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>		
Cisplatin (Cisplatin Accord) 100 mg/100 ml	76,59 €	71,49 € (3,10 € ^b ; 2,00 € ^c)
Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes) 10 mg/ml 1x5ml	156,71 €	136,31 € (18,40 € ^b ; 2,00 € ^c)
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)</i>		
Cisplatin (Cisplatin Accord) 100 mg/100 ml	76,59 €	71,49 € (3,10 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cisplatin (Cisplatin Accord) 50 mg/50 ml	47,71 €	43,98 € (1,73 € ^b ; 2,00 € ^c)
Cisplatin (Cisplatin Accord) 10 mg/10 ml	17,53 €	15,23 € (0,30 € ^b ; 2,00 € ^c)
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm) 6 mg/ml 150 mg	428,97 €	407,15 € (19,82 € ^b ; 2,00 € ^c)
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm) 6 mg/ml 100 mg	289,47 €	274,27 € (13,20 € ^b ; 2,00 € ^c)
<p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. b: Herstellerrabatt gemäß § 130a. c: Apothekenrabatt gemäß § 130. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), Kostenberechnung (7).</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 03.04.2024 (Datenstand 01.04.2024) (8).

Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz (Abs.) 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht (9, 10).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Teilpopulation 2				
<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des	Hydrierung vor und nach der Behandlung	2	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol	2	17,4
Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes)	EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	-	-	-
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)</i>				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des	Hydrierung vor und nach der Behandlung	1	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol	1	17,4
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)	EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	Prämedikation mit Dexamethason	1	17,4
		Prämedikation mit Diphenhydramin oder ein vergleichbares	1	17,4
		Prämedikation mit Cimetidin	1	17,4
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4).				

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen in Tabelle 3-15 genannten Arzneimittel entnommen (1-4).

Zu bewertendes Arzneimittel

Osimertinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Teilpopulation 1

Beobachtendes Abwarten

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Teilpopulation 2

Cisplatin

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

Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

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

Hydrierung vor der Behandlung mit Cisplatin:

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

Hydrierung nach Ende der Behandlung mit Cisplatin:

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

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 bis 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%-Lösung (375 ml Mannitollösung 10%) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden. Die Anwendung von Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatinosis bei über 60 mg/m² Körperoberfläche liegt.

Paclitaxel

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

Tabelle 3-16: Prämedikation vor der Behandlung mit Paclitaxel

Wirkstoff	Dosis	Anwendung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg oral ^a oder i.v.	Bei oraler Anwendung: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i.v.-Anwendung: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin ^b	50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
Cimetidin oder Ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
a: 8-20 mg bei Kaposi-Sarkom-Patient:innen b: oder ein vergleichbares Antihistamin, z. B. Dimetinden Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Fachinformation Paclitaxel (3).		

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.

Für die Therapie mit Vinorelbin fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten an.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	9,11 €
Hydrierung vor und nach der Behandlung	9,77 € - 15,12 €
Prämedikation mit Dexamethason	2,34 €
Prämedikation mit Dimetinden	6,57 €
Prämedikation mit Cimetidin	3,48 €
a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Kostenberechnung (7).	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der jeweiligen Fachinformation der in Tabelle 3-15 genannten Arzneimittel entnommen (1-4).

Die Kosten der einzelnen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.04.2024) (8).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Osimertinib Monotherapie</i>			
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Teilpopulation 1			
<i>Beobachtendes Abwarten</i>			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	-	-

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
Teilpopulation 2			
<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>			
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	Hydrierung vor und nach der Behandlung	657,17 € - 843,24 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol	
Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes)		-	-
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)</i>			
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	Hydrierung vor und nach der Behandlung	328,58 € - 421,62 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol	
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)		Prämedikation mit Dexamethason	215,57 €
		Prämedikation mit Dimetinden	
		Prämedikation mit Cimetidin	
a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen (1-4), Kostenberechnung (7).			

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen beträgt gemäß Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen mit 71 € (11). 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 (12).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung (gemäß Hilfstaxe)	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus / Anzahl pro Jahr	Kosten pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Teilpopulation 1				
<i>Beobachtendes Abwarten</i>				
Beobachtendes Abwarten	-	-	-	-
Teilpopulation 2				
<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1 / 34,8	3.480,00 €
Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes)		100,00 €	1 / 34,8	3.480,00 €
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)</i>				
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1 / 17,4	1.740,00 €
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)		100,00 €	1 / 17,4	1.740,00 €
<p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen (1-4), Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (11, 12), Kostenberechnung (7).</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen ^a (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c}
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Osimertinib Monotherapie</i>					
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumoresektion.	66.095,17 €	-	-	66.095,17 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen ^a (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c}
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Teilpopulation 1					
<i>Beobachtendes Abwarten</i>					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind.	Nicht bezifferbar.			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen ^a (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapekosten pro Patient in Euro ^{b,c}
Teilpopulation 2					
<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>					
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumoresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	2.487,85 €	657,17 € - 843,24 €	3.480,00 €	3.145,02 € - 3.331,09 €
Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumoresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	4.743,59 €	-	3.480,00 €	4.743,59 €
		<i>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</i>			
		7.231,44 €	657,17 € - 843,24 €	6.960,00 €	7.888,61 € - 8.074,68 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen ^a (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c}
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium)</i>					
Cisplatin (Cisplatin Accord)	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion, ohne vorherige, aber indizierte adjuvante platinbasierte Chemotherapie.	2.274,18 €	328,58 € - 421,62 €	1.740,00 €	2.602,76 € - 2.695,80 €
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)		16.629,01 €	215,57	1.740,00 €	16.844,58 €
<i>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</i>					
		18.903,19 €	544,15 € - 637,19 €	3.480,00 €	19.447,34 € - 19.540,38 €
<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: Bei den Jahrestherapiekosten bleiben die Kosten für sonstige GKV-Leistungen unberücksichtigt.</p> <p>c: Die Kosten wurden für die Darstellung im Dossier auf zwei Nachkommastellen gerundet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), Kostenberechnung (7), Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (11, 12).</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation in Deutschland

Zielgerichtete EGFR-TKI waren für die adjuvante Behandlung der frühen NSCLC-Stadien IB-IIIa bis zur Zulassung von Osimertinib am 21.05.2021 nicht zugelassen. Mit Osimertinib steht erstmals eine zielgerichtete Therapiemöglichkeit zur Verfügung, die entscheidend zur Vermeidung des Auftretens von Rezidiven und zur Erhöhung der Chance auf Kuration beitragen kann und die zudem oral verabreicht wird (13-15). 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).

Therapieabbrüche

Bislang liegen aus dem Versorgungsalltag keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion vor. Im Rahmen des Datenschnittes vom 11.04.2022 aus der Studie ADAURA zeigte sich, dass lediglich 12,8% der Patient:innen unter Osimertinib (mediane Behandlungsdauer 36,76 Monate) im Vergleich zu 2,6% der Patient:innen unter Placebo (mediane Behandlungsdauer 26,12 Monate) die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.5.1, Wiedereinreichung).

Patientenpräferenzen

Aufgrund der erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des krankheitsfreien Überlebens bzw. der deutlich niedrigeren Rezidivrate bei gleichzeitig guter Verträglichkeit wird davon ausgegangen, dass Patient:innen eine Behandlung mit Osimertinib beginnen, sofern dazu eine Indikation besteht.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patient:innen, die Osimertinib als adjuvante Behandlung erhalten, gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie den Angaben der Fachinformation (Abschnitt 5.1) vorbehandelt wurden, d.h. vorher bereits eine postoperative Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie erhalten haben oder für diese aufgrund von gänzlich fehlender Indikation oder medizinischer Kontraindikation nicht geeignet waren. Diese Patient:innen befinden sich in Teilpopulation 1. Eine fehlende Indikation trifft zu, wenn aufgrund des Krankheitsstadiums (wie im Falle von Stadium IB-Patient:innen) die adjuvante Chemotherapie nicht indiziert ist oder aufgrund von patientenspezifischen Faktoren keine Eignung für eine adjuvante Chemotherapie vorliegt. Eine medizinische Kontraindikation für eine Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie liegt vor, wenn aufgrund des Gesundheitsstatus oder Komorbiditäten keine Indikation vorliegt.

Patient:innen, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet sind, sollen wie in den Leitlinien empfohlen nicht direkt nach vollständiger Tumorresektion mit Osimertinib behandelt werden, sondern erhalten bei Eignung nach der Cisplatin-haltigen Kombinationstherapie eine adjuvante Behandlung mit Osimertinib (5, 16). Entsprechend wird in der Versorgungsrealität eine alleinige Behandlung mit Osimertinib vor oder statt einer indizierten Cisplatin-haltigen Chemotherapie auch nur in seltenen Fällen bzw. gar nicht erwartet. Diese Patient:innen entsprechen Teilpopulation 2 und umfassen einen sehr geringen bis nicht vorhandenen Anteil.

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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (der jeweilige Stand ist den Fachinformationen sowie der Quellenangaben zu entnehmen). Für spezifische Angaben zu Therapieprotokollen in der adjuvanten Behandlungssituation wurde auf die DGHO-Leitlinie 2022 zurückgegriffen (5). Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.04.2024) (8), der Arzneimittelpreisverordnung (17) sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (9, 10). Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog entnommen (18).

Die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen beträgt gemäß Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen mit 71 € (11). 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 (12).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: April 2023]. 2023.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Februar 2024]. 2024.
3. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm [Stand: September 2020]. 2020.
4. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Vinorelbin PhaRes 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: März 2023]. 2023.
5. 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.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-061: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2023.
7. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel Osimertinib sowie der zVT. 2024.
8. CGM LAUER. Lauer-Taxe Online 4.0 2024. 2024.
9. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130 SGB V Rabatt [abgerufen am 21.05.2024]. 2024.
10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer [abgerufen am 21.05.2024]. 2024.
11. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. 2022.
12. 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.

13. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2020.
14. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 1 Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2022.
15. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 2. Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). Final Overall Survival Analysis. 2023.
16. 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.
17. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 1980.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2 Quartal 2024. 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich.

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

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

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

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

Dosisanpassungen

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

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

Tabelle 3-21: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO

Zielorgan	Nebenwirkung ^a	Dosisanpassung
<i>Lunge</i> ^b	ILD/Pneumonitis	Absetzen von TAGRISSO (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
<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 4.0, des National Cancer Institute (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum).</p> <p>b: Für weitere Angaben siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.</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 Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Basierend auf klinischen Studien sind bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A) oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) keine Dosisanpassungen erforderlich. Ebenso wird, basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse, bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin \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 Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus***

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

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

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

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

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

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

ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei 3,8% der 1479 Patienten, die TAGRISSO in den ADAURA-, FLAURA- und AURA-Studien erhielten, beobachtet. Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten *setting* wurden fünf Todesfälle berichtet. Im adjuvanten *setting* wurde kein Todesfall berichtet. Die ILD-Inzidenz betrug bei Japanern 11,3%, bei Asiaten 1,6% und bei Patienten nichtasiatischer Herkunft 2,5% (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

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-, FLAURA- oder AURA-Studien wurden keine Arrhythmien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit klinisch bedeutsamen Anomalitäten beim Herzrhythmus und bei der Reizleitung, wie sie im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden (z. B. QTc-Intervall größer als 470 ms), wurden aus diesen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Veränderungen der Herzkontraktilität

In klinischen Studien traten Verringerungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von größer als oder gleich 10 Prozentpunkten auf, wobei ein Abfall auf weniger als 50% bei 3,2% (40/1233) der mit TAGRISSO behandelten Patienten auftrat, bei denen eine Messung der LVEF bei Studienbeginn sowie mindestens eine Follow-up-Messung erfolgt waren. Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden. In einer adjuvanten Placebo-kontrollierten Studie (ADAURA) trat bei 1,6% (5/312) der mit TAGRISSO behandelten Patienten und bei 1,5% (5/331) der mit Placebo behandelten Patienten eine Verringerung der LVEF um mindestens 10 Prozentpunkte und ein Rückgang auf weniger als 50% auf.

Keratitis

Bei 0,7% (n = 10) der 1479 in den ADAURA-, FLAURA- und AURA-Studien mit TAGRISSO behandelten Patienten wurde eine Keratitis gemeldet. Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Aplastische Anämie

Im Zusammenhang mit einer Osimertinib-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 Osimertinib in Betracht gezogen werden. Osimertinib sollte bei Patienten mit bestätigter aplastischer Anämie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Alter und Körpergewicht

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 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 Fachinformation)

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma erhöhen können

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

Wirkstoffe, die die Konzentration von Osimertinib im Plasma reduzieren können

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

Auswirkungen von Wirkstoffen zur Magensäurehemmung auf Osimertinib

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

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch TAGRISSO verändert werden können

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

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***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 Fachinformation). 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 Fachinformation). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit TAGRISSO unterbrochen werden.

Fertilität

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

„[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

[...]“

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

Für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

„[...]“

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

[...]“

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

Für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) 	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Gezielter follow-up Safety-Fragebogen
Wichtige potenzielle Risiken		
Herzinsuffizienz	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) 	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Gezielter follow-up Safety-Fragebogen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tagrisso-H-C-004124-II-0039-G : EPAR - Assessment Report - Variation (2).		

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

Für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Für Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR-Produktinformation und der Tagrisso-H-C-004124-II-0039-G : EPAR - Assessment Report - Variation von Osimertinib entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.
2. European Medicines Agency (EMA). Tagrisso-H-C-004124-II-0039-G : EPAR - Assessment Report - Variation. 2021.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		„Wenn die Anwendung von TAGRISSO zur adjuvanten Therapie nach vollständiger Tumorresektion bei Patienten mit NSCLC in Erwägung gezogen wird, ist es wichtig, dass ein positiver EGFR-Mutationsstatus (Exon-19-Deletionen [Ex19del] oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R]) vorliegt, damit die Therapie infrage kommt. In einem klinischen Labor muss ein validierter Test unter Verwendung von Tumorgewebe-DNA aus einer Biopsie oder einer operativ gewonnenen Probe durchgeführt werden. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dürfen verwendet werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
2	ILD-Prüfung	„Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TAGRISSO sollte nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht gezogen werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
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 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	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 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
5	Kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung	„Bei Patienten mit kardiologischen Risikofaktoren und Erkrankungen mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte eine kardiologische Überwachung mit Messung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/Symptome entwickeln, sollte eine kardiologische Überwachung einschließlich LVEF-Messung in Betracht gezogen werden.“ (Seiten 2-3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Überweisung an einen Augenarzt	„Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).“ (Seite 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
7	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 Osimertinib in Betracht gezogen werden. Osimertinib sollte bei Patienten mit bestätigter aplastischer Anämie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	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 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
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 3, Abschnitt 4.5 der Fachinformation)</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 3, Abschnitt 4.5 der Fachinformation)</p>	ja
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Fachinformation von Osimertinib (1)</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Februar 2024

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

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

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

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

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

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

EBM-Stand: 2. 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 ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Februar 2024]. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2 Quartal 2024. 2024.