

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen 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: 23.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge	16
Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation	17
Tabelle 3-3: Krankheitsstadien IIIB-IVB im fortgeschrittenen NSCLC nach Version 8	18
Tabelle 3-4: Häufigkeit von Initialsymptomen bei einem Lungenkarzinom	20
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen zur Inzidenz für das Lungenkarzinom (ICD 10 C33.0-C34.0) in Deutschland	28
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD 10 C33-C34) im Jahr 2019.....	29
Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den Jahren 2024 bis 2029	30
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-18: Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	64
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-20: Empfehlungen zu Dosisanpassungen von TAGRISSO	74
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	85
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Personen	28
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistant Protein (Brustkrebsresistenzprotein)
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
COVID 19	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
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	et alii, et aliae
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EURD	EU Reference Dates
Ex19del	Exon-19-Deletion
FDG-PET/CT	F-18-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
h	Stunde
HR	Hazard Ratio
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
inkl.	inklusive
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
l	Liter
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LCNEC	großzelliges neuroendokrines Karzinom
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
M	Vorliegen von Fernmetastasen in anderen Geweben

Abkürzung	Bedeutung
m ²	Quadratmeter
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MAP	Mitogen-Activated Protein
MET	Mesenchymal-to-epithelial transition-Gen
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
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
NOS	Non Other Specified (keine spezifizierte Histologie)
NRG1	Neuregulin 1
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p40	Antikörper p40
PD-L1	Programmed cell death ligand-1 (programmierter Zelltod-Ligand 1)
PFS	progressionsfreies Überleben
P-gp	P-glycoprotein
PI3	Phosphoinositol-3
PK	Pharmakokinetik
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
QTc	Corrected QT (frequenzkorrigierte QT)
RET	rearranged during transfection

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
ROS1	c-ROS Oncogene 1
SCAR	Severe cutaneous adverse reaction (schwere kutane Nebenwirkung)
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T	Ausmaß des Primärtumors
T790M	Aminosäuresubstitution an Position 790 im Exon 20 des EGFR, von einem Threonin zu einem Methionin
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM-Klassifikation	Tumor-Node-Metastasen-Klassifikation (Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation)
Trg. Gründe	Tragende Gründe
TRM	Tumorregister München
TTF1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normbereichs)
US	United States
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Osimertinib (Tagrisso®) wird in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen angewendet.

Aus Sicht von AstraZeneca stellt **Osimertinib** die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für erwachsene Patient:innen in der Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenem NSCLC mit den aktivierenden epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Mutationen, Deletion im Exon 19 oder L858R-Substitutionsmutation, dar.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

AstraZeneca hat am 25.05.2023 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch genommen. Für das zu dem Zeitpunkt angefragte Anwendungsgebiet (1):

- Osimertinib ist in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie angezeigt zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit **lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC**, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

hat der G-BA die zVT wie folgt festgelegt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R); Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platin-basierter Chemotherapie:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)
oder
- Osimertinib

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

- Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit **fortgeschrittenem** NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Mit Blick auf die Setzung der zVT stimmt AstraZeneca der Festlegung seitens des G-BA nicht zu. Aufgrund der nachfolgend näher beschriebenen Empfehlung, Osimertinib gegenüber Afatinib bevorzugt anzuwenden, wird eine Osimertinib-Monotherapie als alleinige zVT angesehen und im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

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.

Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation im fortgeschrittenen NSCLC empfehlen nationale und internationale Leitlinien eine Behandlung mit Osimertinib. Bei einer EGFR-Mutation als Ex19del wird von der deutschen S3-Leitlinie sowie aktuellen internationalen Leitlinien eine Behandlung mit Osimertinib sogar bevorzugt empfohlen (2-5). Die Empfehlungen basieren auf den eindrücklichen Daten der FLAURA-Studie, in welcher bei Patient:innen mit einer EGFR-Mutation als Ex19del oder L858R-Substitutionsmutation eine Osimertinib-Monotherapie deutliche Vorteile gegenüber einer Behandlung mit Erstgenerations-EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) (Gefitinib oder Erlotinib) gezeigt werden konnten und welche die Versorgungsrealität in der Erstlinie maßgeblich geprägt hat. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes vom Juni 2017 der FLAURA-Studie, welcher für die Nutzenbewertung nach der entsprechenden Zulassungserweiterung von Osimertinib herangezogen wurde, zeigte sich beim Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ein statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,006). Weiterhin ergaben sich Vorteile von Osimertinib hinsichtlich des Auftretens von UE. Auf Basis der FLAURA-Studiendaten bescheinigte der G-BA für diese Nutzenbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen für Osimertinib gegenüber der zVT (Afatinib oder Gefitinib oder Erlotinib) zur Behandlung von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer EGFR-Mutation als Ex19del oder L858R-Substitutionsmutation (6).

In der inzwischen publizierten finalen OS-Analyse wurden die positiven Ergebnisse der Zwischenauswertung bestätigt. So betrug das mediane OS 38,6 Monate (95%-KI: 34,5; 41,8) im Osimertinib-Arm und 31,8 Monate (95%-KI, 26,6; 36,0) im Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,799 [0,64; 1,00]; p=0,046) (7, 8).

In den Leitlinien wird eine Differenzierung der Therapie nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen. Die häufigsten Mutationen betreffen Exon 21 (L858R) und Exon 19. Aus dem Beratungsgespräch vom 25.05.2023 ist ersichtlich, dass der G-BA eine Osimertinib-Monotherapie als alleinige zVT bei der Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) anerkennt, jedoch Afatinib als weitere Vergleichstherapie für Patient:innen mit der aktivierenden Deletion im Exon 19 des EGFR festlegt (1).

Osimertinib konnte in der FLAURA-Studie eine signifikante und klinisch relevante Steigerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber den EGFR-TKI Gefitinib und Erlotinib in der Erstlinientherapie bei Patient:innen mit einer Ex19del zeigen (8). In der LUX-Lung 7 Studie wurde hingegen festgestellt, dass Afatinib gegenüber Gefitinib keine signifikante Verlängerung des OS in dieser Patient:innen-Population vermitteln konnte (9). Aus diesem patientenrelevanten Unterschied zwischen Afatinib und Osimertinib lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass die beiden Therapien keine gleichwertigen Therapieoptionen bei der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC darstellen. Dies anerkennend, wird in der S3-Leitlinie mit einem starken Konsens der Empfehlungsgrad B ausgesprochen, Patient:innen im NSCLC Stadium IV beim Vorliegen einer Ex19del bevorzugt mit Osimertinib zu behandeln (3).

AstraZeneca ist aufgrund der eindrücklichen Überlebensdaten von Osimertinib in der FLAURA-Studie sowie der Empfehlung der S3-Leitlinie der Auffassung, dass Osimertinib sowohl für Patient:innen mit L858R-Substitutionsmutation als auch für Patient:innen mit Ex19del die alleinige zVT darstellt (3, 10).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Angaben zur zVT wurde die Niederschrift zu dem Beratungsgespräch zugrunde gelegt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) – Beratungsanforderung 2023-B-062) (1). Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Osimertinib wurden der Fachinformation zu TAGRISSO® entnommen (11). Ferner wurden für den Abschnitt 3.1 die für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die NCCN-Guideline sowie Fachliteratur herangezogen (2, 3, 5).

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 S 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung, 2023-B-062: Osimertinib zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. 2023.
2. 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.
3. 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.
4. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(9):1040-91.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2024. 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2019.
7. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
8. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
9. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(2):270-7.

10. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022;33(5):466-87.
11. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Juni 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 (ICD-10:C33-34) ist eine maligne Tumorerkrankung, die zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland gehört (1, 2). Die Lungenkrebskrankung ist die mit Abstand häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland. Aufgrund einer unterschiedlichen Tumorbiologie und den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen wird zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und dem weitaus häufiger auftretenden NSCLC differenziert, das in diesem Dossier betrachtet wird (1). Patient:innen in den frühen, lokal begrenzten Stadien des NSCLC sind in der Regel asymptomatisch (1, 3). NSCLC-spezifische Symptome wie Husten und Schmerzen treten erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf, weshalb sich die Mehrheit der Patient:innen bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet (3).

Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge und Einteilung in Krankheitsstadien

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

Tabelle 3-1: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge

Histologischer Subtyp	Differenzierung
Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • verhornend • nicht verhornend (p40+, TTF1-) • basaloid (p40+/TTF1-)
Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • präinvasiv (<3 cm mit <5 mm Invasion) • minimal invasiv • invasiv <ul style="list-style-type: none"> ○ G1: lepidisch ○ G2: azinär, papillär ○ G3: mikropapillär, solide • Varianten
Großzelliges Karzinom	nicht differenziert
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, 4).	

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

T: Ausmaß des Primärtumors (Primary Tumor)

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

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

Die klinische Einteilung des Lungenkarzinoms anhand der TNM-Klassifikation in der 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.

Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation

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

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

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®) in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ist zugelassen zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB-IV) NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen (12). Daher werden in Modul 3A dieses Dokuments die fortgeschrittenen Stadien, die für eine Kombinationstherapie in Frage kommen, beschrieben (1).

Tabelle 3-3: Krankheitsstadien IIIB-IVB im fortgeschrittenen NSCLC nach Version 8

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	
	T3	N2	
	T4	N2	
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: DGHO 2022 (1)			

Risikofaktoren

Zigarettenrauchen gilt als der bedeutendste Risikofaktor bei der Entwicklung von Lungenkrebs (1, 8). Raucher:innen weisen in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa neun- bis 24-mal höheres Risiko auf an Lungenkrebs zu erkranken als lebenslange Nichtraucher:innen (8, 13). Bei 85% aller lungenkrebsbedingten Todesfälle konnte ein ursächlicher Zusammenhang zum aktiven Rauchen festgestellt werden (14). Ebenso besitzt Passivrauch beispielsweise durch Exposition im Haushalt oder am Arbeitsplatz lungenkanzerogene Aktivität (8, 15-17). 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 (18, 19).

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

Neben exogenen Faktoren können auch spezifische genetische Veränderungen des Tumors, sog. Treibermutationen, zur Entstehung eines NSCLC beitragen, indem sie das Tumorstadium und die Tumormehrerung beeinflussen. Hierzu zählen u.a. aktivierende Mutationen im EGFR-, Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)-, c-ROS Oncogene 1 (ROS1)-, rearranged during transfection (RET)- und im v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)-Gen sowie Neurotrophe TROPOMYOSIN-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusionen, Anaplastischen Lymphomkinase (ALK)-Translokationen und Mutationen oder Amplifikationen im mesenchymal-to-epithelial transition (MET)-Gen (1, 8, 20-22). 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, 8).

Symptomatik

Es gibt im Gegensatz zu anderen Krebsarten keine spezifische Symptomatik und es gibt aktuell kein etabliertes Screening-Programm zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms in Deutschland (23). 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 (24, 25). Neben der Krankheitsschwere und dem Allgemeinzustand der Patient:innen korrelieren krankheitsspezifische Symptome bei Erstdiagnose jedoch mit einer schlechten Prognose (8, 26).

Die initial auftretenden Symptome - insbesondere Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse - stehen bei vielen Patient:innen in direktem Zusammenhang mit dem Primärtumor (Tabelle 3-4; (3, 27)). Die große Spanne in der Häufigkeit der Symptome und klinischen Zeichen ist ein Zeichen für die Heterogenität der Krankheitsstadien bei der Erstdiagnose. Ein Großteil der Betroffenen in den späteren Stadien der Erkrankung leidet zudem an Symptomen, welche mit Fernmetastasen, z. B. in Knochen, Leber oder Gehirn, assoziiert sind.

Mit einer Fernmetastasierung gehen in der Regel unspezifische systemische Symptome wie z. B. Gewichtsverlust, Schwächegefühl, Anämie oder Anorexie einher (Tabelle 3-4; (1, 8)).

Bei fortschreitender Fernmetastasierung können auch Symptome wie z. B. Krampfanfälle oder Verwirrtheit auftreten (3, 8).

Tabelle 3-4: Häufigkeit von Initialsymptomen bei einem Lungenkarzinom

Symptom/klinisches Zeichen	Häufigkeitsspanne in %
Husten	8 – 75%
Gewichtsverlust	0 – 68%
Dyspnoe	3 – 60%
Brustschmerzen	20 – 49%
Hämoptyse	6 – 35%
Knochenschmerzen	6 – 25%
Trommelschlegelfinger	0 – 20%
Fieber	0 – 20%
Schwächegefühl	0 – 10%
Quelle: Spiro et al. 2007 (3)	

Die Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf wird von der Lokalisation des Primärtumors sowie der intrathorakalen und extrathorakalen Tumorausbreitung bestimmt (23). Als Folge einer intrathorakalen Tumorausbreitung unter Beteiligung von lokalen Lymphknoten, nervaler Strukturen, Gefäßstrukturen, der Brustwand oder viszeraler Organe können weitere Symptome bei Betroffenen auftreten. Diese können beispielsweise Heiserkeit durch Infiltration des rückläufigen Kehlkopfnerve (Nervus recurrens), Veränderungen der Hauttemperatur und partieller Muskelschwund durch Beteiligung der Nerven der oberen Extremitäten (Plexus brachialis) sowie Herabhängen des oberen Augenlids (Ptosis) und Pupillenveränderungen bei Befall des Sternens-Ganglions (Ganglion stellatum) sein. Zudem leiden viele Patient:innen an einer sogenannten oberen Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom), bei der aufgrund einer Einflusstauung am Herzen die Gefäße der oberen Gliedmaßen, des Gesichts und des Nackenbereiches sichtbar anschwellen.

Diagnostik

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

Anhand bildgebender Verfahren wird in fortgeschrittenen Stadien die Lage und Größe des Primärtumors bestimmt (1, 8). 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 (8, 28). Alternativ kann eine Kombination aus Abdomen-CT und Knochenszintigraphie oder Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) oder Knochen-szintigrafie und Sonografie zum Einsatz kommen. Da die FDG-PET/CT genaue Informationen über die Lage von Läsionen und den Fernmetastasenstatus liefern kann, sollte diese Untersuchung stets vor invasiven Maßnahmen, wie der Bronchoskopie oder der Mediastinoskopie, durchgeführt werden. Unterstützend kann eine Magnetresonanztomografie oder ein transthorakaler Ultraschall verwendet werden, um eine mögliche Infiltration des Mediastinums bzw. mediastinaler Organe beurteilen zu können (8).

Je nach Größe und Lokalisation des Tumors können Biopsien entnommen werden, um Tumorgewebe für histopathologische Untersuchungen und phänotypische Charakterisierungen zu gewinnen (8, 23). Die Analyse von peripherem Blut (sogenannte Liquid Biopsy) gewinnt zunehmend an Bedeutung, da sie eine minimalinvasive Bestimmung potenzieller Treibermutationen ermöglicht, die die Patientin bzw. den Patienten nur gering belastet.

Aufgrund der hohen Sensitivität molekularbiologischer Methoden sind bereits geringe Mengen von Tumor-Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA) ausreichend für die Charakterisierung des Tumors, die entsprechend aus Gewebe oder Blut extrahiert werden können (29-31). Außerdem kann die Blutentnahme dezentral und wohnortnah durchgeführt werden (32).

Die Gewinnung von Tumorgewebe oder -zellen bei nicht operablen Stadien ist eine Grundvoraussetzung für die Diagnosesicherung und präzise histologische sowie molekulargenetische Charakterisierung des Tumors, um alle therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen zu erfassen (vor der Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exons 18-21, BRAF V600-Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen). Als weitere präzisionsmedizinische Maßnahme sollten beim NSCLC im Stadium IVA und IVB Testungen auf weitere Biomarker (KRAS-Mutationen, MET-Amplifikationen und MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, Neuregulin 1 [NRG1]-Fusionen sowie HER2-Amplifikation und HER2-Exon 20-Mutationen) sowie immunhistochemische Untersuchungen auf programmierter Zelltod-Ligand-1 (Programmed cell death ligand-1, PD-L1)-Expression durchgeführt werden (8).

Die histologische Untersuchung dient als erste Bestätigung der Diagnose. Durch zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen kann insbesondere bei wenig differenzierten Tumorzellen eine höhere diagnostische Genauigkeit erreicht werden und eine Subklassifizierung insbesondere des NSCLC erfolgen (31, 33, 34).

Da das Tumorgewebe eine Vielzahl genetischer Aberrationen aufweisen kann, empfehlen aktuelle Leitlinien eine molekulargenetische Typisierung (1, 8). Die Identifikation von Treiber-mutationen ermöglicht daraufhin eine molekular-stratifizierte zielgerichtete Therapie. In den letzten Jahren konnten v.a. beim Adenokarzinomsubtyp des NSCLC therapeutisch relevante Treiber-mutationen identifiziert werden (35, 36). Treiber-mutationen treten in Genen und Signalwegen auf, die das Wachstum der Tumorzellen beeinflussen. Im NSCLC treten die häufigsten Treiber-mutationen in den Genen KRAS, EGFR, ALK, BRAF, MET, RET, ROS1, HER2 und NTRK auf und werden somit wie oben beschrieben bei der Diagnose untersucht (37).

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 (38-41). Das Vorliegen von aktivierenden EGFR-Mutationen kann zu einer erhöhten Rezeptoraktivität und dadurch zu einer erhöhten Zellproliferation führen.

Bei etwa 7,0% - 14,2% der europäischen Patient:innen wird ein NSCLC durch eine aktivierende EGFR-Mutation verursacht (42, 43). Bei der Erstdiagnose treten am häufigsten Deletionen im Exon 19 oder die Punktmutation L858R im Exon 21 auf („Common Mutations“).

Aktuelle europäische Leitlinien empfehlen bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation bei Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC-Stadium eine zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-TKI (20, 44, 45).

Zielpopulation

Die Zielpopulation in der Erstlinienbehandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie umfasst erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen.

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 im fortgeschrittenen NSCLC

Die Prognose für Patient:innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC liegt bei einer relativen Überlebensrate nach fünf Jahren von nur 20% im Stadium III und lediglich 7,8% im Stadium IV und ist somit insgesamt sehr schlecht (6).

Eine große Herausforderung bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC ist die Therapie von Hirnmetastasen, deren Auftreten mit einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden ist. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung für Patient:innen mit Hirnmetastasen nur noch bei wenigen Monaten (46, 47).

Aufgrund der frühen Metastasierungsneigung werden Hirnmetastasen im EGFR-mutationspositiven NSCLC häufig bereits bei der Erstdiagnose festgestellt. Sie sind teilweise mit stark beeinträchtigender Symptomatik (z. B. neurokognitive Defizite) verbunden (48). Abgesehen von Osimertinib sind andere, in der Erstlinie zugelassene EGFR-TKI jedoch nur in sehr niedrigen Konzentrationen im Zentralnervensystem (ZNS) nachweisbar, da sie die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße überwinden können (49, 50).

Aufgrund der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapieoptionen ist eine molekulargenetische Charakterisierung des Tumors zur Identifikation von Treibermutationen vor Therapiebeginn essenziell. So sollte zur Sicherung der Diagnose eines NSCLC eine Biopsie durchgeführt werden, die auch auf eine potenzielle Mutation im EGFR-Gen getestet wird. Für den Fall, dass eine Biopsie nicht vertretbar ist, sollte alternativ eine Liquid Biopsy, d.h. die Analyse zellfreier und zirkulierender Tumor-DNS (ctDNA) aus dem peripheren Blut, durchgeführt werden (8). Die am häufigsten vorkommenden aktivierenden Mutationen sind eine Deletion im Exon 19 (Ex19del) oder die L858R-Punktmutation im Exon 21 des EGFR-Gens.

Zielgerichtete Therapieoptionen für die Ex19del und L858R-Mutationen stellen die TKI der ersten (Erlotinib und Gefitinib) und zweiten Generation (Afatinib) dar sowie irreversible TKI der dritten Generation wie Osimertinib. Osimertinib wird in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der Ex19del und L858R aufgrund der erhöhten Aktivität und einem günstigeren Nebenwirkungsprofil empfohlen (8). In der aktualisierten NCCN Leitlinie wird Osimertinib zudem als präferierte Therapieoption in der Erstlinie festgelegt (22).

Die Bedeutung eines verlängerten progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie Reduktion der oft schwerwiegenden Symptomatik für die einzelnen Patient:innen konnte bereits in Patientenpräferenzstudien und Interviews belegt werden (51-54). Daher ist ein Ansprechen des Tumors oder der Metastase und damit die Kontrolle des Tumorwachstums durch die jeweilige Therapieoption oberstes Ziel der Behandlung (27).

In der Gesamtschau der Therapieziele und des therapeutischen Bedarfs wird deutlich, dass für Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC bereits in der Erstlinie spezifische Therapieoptionen benötigt werden, die

- zu einer Verlängerung der Überlebenszeit durch Reduktion des Sterberisikos führen,
- eine Krankheitsprogression hinauszögern,
- die durch die Tumorlast entstandenen Symptome effektiv kontrollieren und lindern,
- gegenüber Hirnmetastasen wirksam sind und/oder deren Entstehung hinauszögern können.

Osimertinib als Monotherapie in der Erstlinie des EGFR-mutationspositiven NSCLC

Osimertinib ist ein potenter, oral einzunehmender, selektiver, irreversibler EGFR-TKI, der sowohl gegen aktivierende EGFR-Mutationen (v.a. Ex19del und L858R) als auch gegen TKI-resistenzverleihende Mutationen im EGFR-Enzym wie die T790M-Mutation wirksam ist und eine erhöhte ZNS-Gängigkeit aufweist, die bisher in dem Maß von keinem anderen TKI erreicht wird (55). Osimertinib ist bereits als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zugelassen, deren Tumoren EGFR-Ex19del- oder L858R-Substitutionsmutationen aufweisen, und gilt aufgrund seiner Überlegenheit gegenüber den EGFR-TKI-Therapien der ersten Generation (Gefitinib/Erlotinib) als bevorzugte Standardtherapie in diesem Setting (1, 8).

Trotz deutlicher Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit durch den Einsatz von Osimertinib im Vergleich zu EGFR-TKI der ersten Generation (56), kommt es bei den meisten Patient:innen im fortgeschrittenen NSCLC auch bei einer Erstlinientherapie mit Osimertinib zu einer Krankheitsprogression. Diese kann auf eine Kombination aus intrinsischen und verschiedenen erworbenen Resistenzmechanismen zurückzuführen sein, die insgesamt eine Herausforderung für die effektive Langzeitbehandlung dieser Patientenpopulation darstellen (57, 58). Dabei sind sowohl ZNS-Metastasen als auch die L8585R-Substitutionsmutation Faktoren, die sich negativ auf die Prognose auswirken.

Eine unzureichende Sensitivität gegenüber Osimertinib von Zellpopulationen, die bereits vor Behandlungsbeginn in heterogenen Tumoren vorliegen, führt zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung - typischerweise innerhalb der ersten drei Monate der Osimertinib-Behandlung. Es wird davon ausgegangen, dass eine solche intrinsische Resistenz bereits vor der Behandlung vorhanden ist und bei 20% bis 30% der Patient:innen mit fortgeschrittenem EGFRm-NSCLC vorliegt, die überhaupt nicht oder nur sehr kurz (<3 Monate) auf die Therapie ansprechen (59).

Erworbene Resistenzen lassen sich in EGFR-abhängig (on-target) und EGFR-unabhängig (off-target) unterteilen und umfassen eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen, wie z. B.: MET-Amplifikation, erworbene Mutationen in Signalwegen, die dem EGFR nachgeschaltet sind, Genveränderungen im Zellzyklus, histologische Transformation (von NSCLC-Adenokarzinom zu Plattenepithelkarzinom oder von NSCLC zu kleinzelligem Lungenkrebs) und andere bekannte Mechanismen (58, 60).

Die Optionen für eine zusätzliche zielgerichtete Therapie nach dem Fortschreiten der Erkrankung sind auf die wenigen Patient:innen beschränkt, die bekannte Resistenzmutationen aufweisen (z. B. Exon-20-Insertionsmutation, MET-Exon-14-Skipping-Mutation, MET-Amplifikation) (1, 8). Etwa 40% bis 50% der Resistenzmechanismen gegen die Erstlinientherapie mit Osimertinib bleiben jedoch unbekannt (60). Darüber hinaus können nicht alle Patient:innen, bei denen die Krankheit unter der Erstlinientherapie mit EGFR-TKIs fortschreitet, u.a. aufgrund des nachlassenden Gesundheitszustandes eine Zweitlinientherapie erhalten (61-66).

Daher besteht ein ungedeckter Bedarf für eine intensiviertere Therapieoption in der Erstlinie.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Kombinationstherapie

Sowohl in der deutschen S3 Leitlinie als auch in der aktualisierten NCCN Leitlinie wird Osimertinib als präferierte Therapieoption in der Erstlinie festgelegt (8, 22). Trotz dessen besteht bei einigen Patient:innen ein erhöhtes Progressionsrisiko, was u.a. auf unzureichende TKI-sensitive Zellpopulationen des heterogenen Tumors oder auf eine erworbene Resistenz zurückzuführen sein kann. Für diese Patient:innen besteht ein bislang hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf in der Erstlinie, der durch eine Therapieintensivierung auf Basis einer Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie gedeckt werden kann. Aufgrund der erhöhten Belastung einer Kombinationstherapie ist diese jedoch nur für ein geeignetes Patientenkollektiv in gutem Allgemeinzustand/guter individueller Konstitution sinnvoll.

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensivierte Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden zentralen Nervensystem (ZNS)-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

In der Phase III Studie NEJ009 konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus einem EGFR-TKI der ersten Generation mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zur EGFR-TKI Monotherapie ein signifikant verlängertes PFS vermittelte. Zudem hatte die Kombinationstherapie ein akzeptables Sicherheitsprofil (67-69). Das akzeptable Sicherheitsprofil von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wurde zudem in der Safety run-in Periode der FLAURA2-Studie bestätigt (70).

Für Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR steht mit der Kombinationstherapie aus Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin somit eine intensivierte Therapieoption in der Erstlinie zur Verfügung. Dies trägt entscheidend dazu bei, den therapeutischen Bedarf sowie derzeit bestehende Therapielücken bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung 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, 71, 72).

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 (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 (72).

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 zur Inzidenz 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 (72).

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 (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 (Abbildung 3-1).

Abbildung 3.12.2
Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020
je 100.000

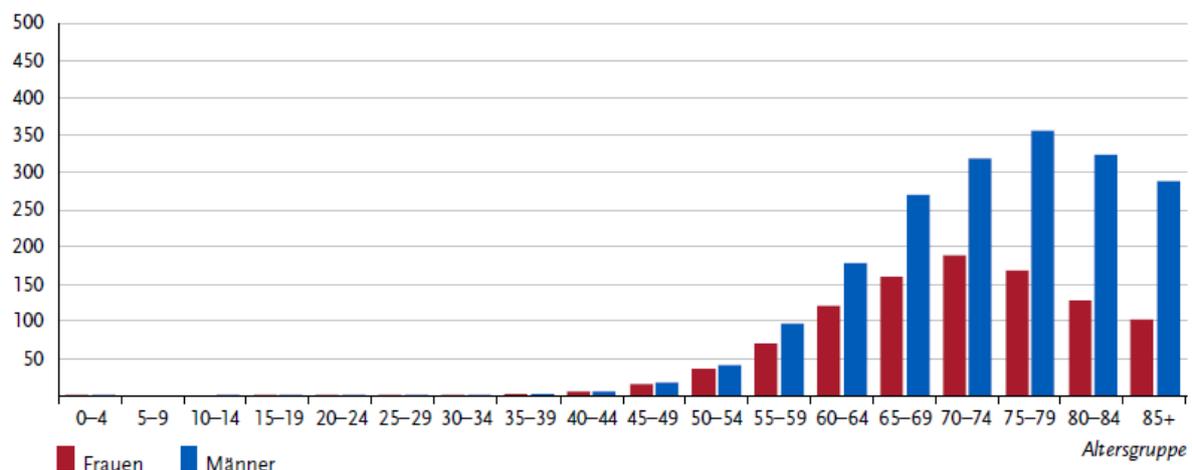


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2019-2020 je 100.000 Personen

Quelle: entnommene Abbildung 3.12.2 aus (72).

5-Jahres-Prävalenz

Das RKI gibt die 5-Jahres-Prävalenz als die Anzahl an lebenden Personen zu einem bestimmten Stichtag an, die innerhalb der fünf vorhergehenden Jahre (z. B. 2016 bis 2020) neu erkrankt sind (2, 71, 72).

Im Jahr 2019 lag die 5-Jahres-Prävalenz bei 55.500 Männern und 41.300 Frauen. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 somit bei 96.800 (Tabelle 3-6) Patient:innen.

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 (72).			

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, 71, 72). Basierend auf den verfügbaren Daten dieser einzelnen Krebsregisterbände des RKI wurde anhand einer linearen Regression eine Tendenz für die Entwicklung des Lungenkarzinoms in den nächsten fünf Jahren abgeschätzt (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 (73).

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate und Gesamtbevölkerung werden Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz anschließend für die nächsten fünf Jahre linear fortgeschrieben (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, 71, 72).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: RKI-Krebsregisterbände 2016-2020 (2, 71, 72), Eigene Berechnungen (73).

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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen	1.500 ^a (799 - 2.200)	1.309 ^a (698 – 1.920)
a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnungen (73)		

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 fortgeschrittenem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del in der Erstlinienbehandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie keine veröffentlichten Daten vor. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden schrittweise hergeleitet (Abbildung 3-2). Es wird mit gerundeten Zahlenwerten gearbeitet.

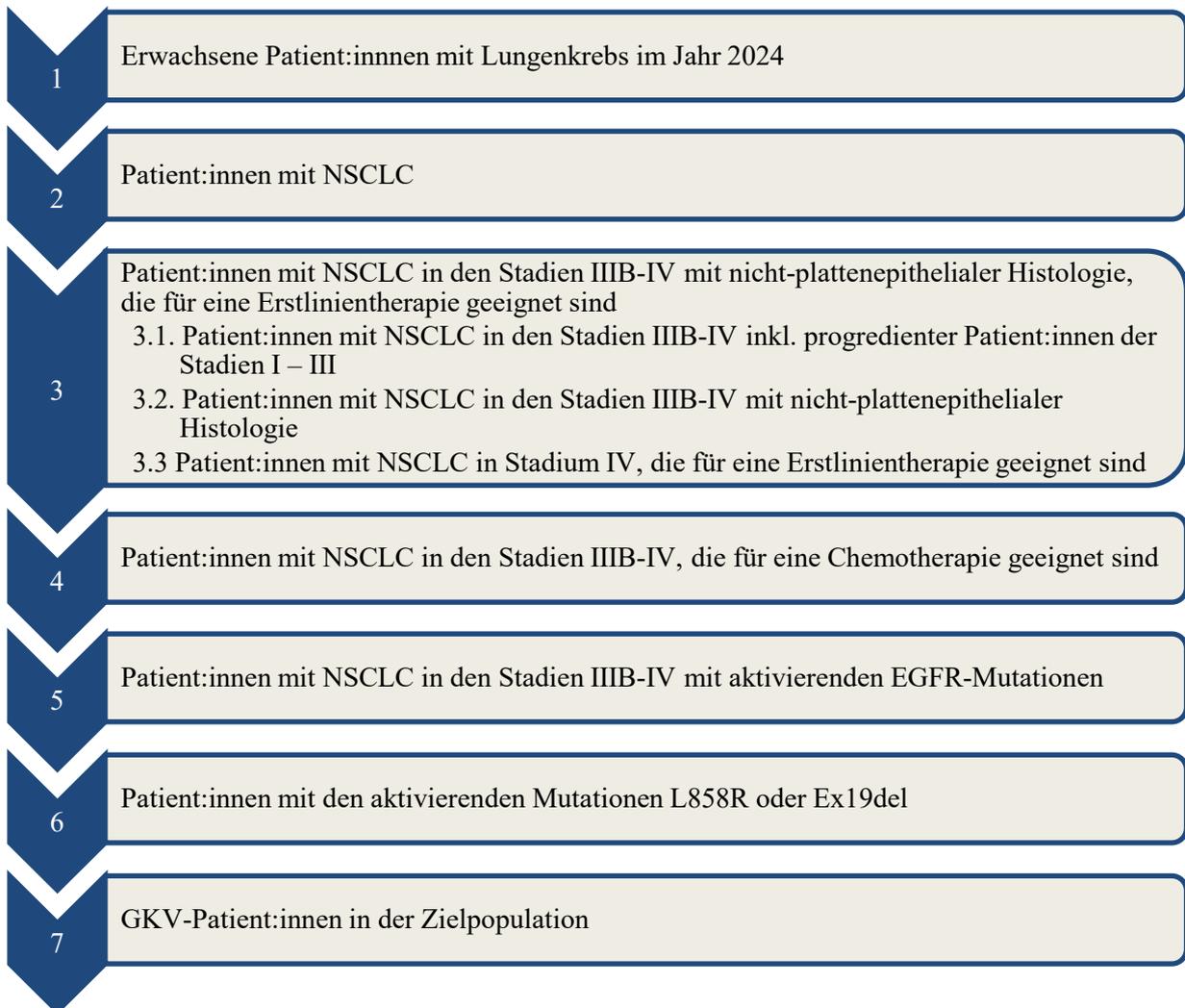


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation von Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet

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) (5-7). Beide Datenquellen können als ausreichend groß und valide betrachtet werden.

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

Das TRM betrachtet eine Population im Einzugsgebiet von München von 4,92 Millionen in den Diagnosejahren 1988-2020. 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: $29.100 / (29.100 + 6.356)$) (6, 7).

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 IIIB-IV mit nicht-plattenepithelialer Histologie, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind)

Unter den Patient:innen mit NSCLC werden diejenigen betrachtet, die sich in fortgeschrittenen Stadien (Stadien IIIB-IV) befinden und nicht für eine Tumoresektion oder Kuration infrage kommen. Diese Anteile werden im aktuellen Jahresbericht Lunge aus dem Jahr 2023 auf 8,32% für Stadium IIIB, auf 3,61% für Stadium IIIC, auf 18,26% für Stadium IVA und auf 29,52% für Stadium IVB beziffert (74). Diese Anteile wurden auf die Spanne des vorherigen Schrittes angewendet. Daraus ergibt sich für Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV eine Untergrenze von 28.234 Patient:innen und eine Obergrenze von 28.406 Patient:innen.

Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Patient:innen aus früheren Stadien des NSCLC Fernmetastasen ausbildet (75). In den auf 22.645 NSCLC-Patient:innen basierenden Daten des TRM wird für die Diagnosejahre 1988-2020 ein Wert von 37,7% Patient:innen angegeben, die innerhalb von 15 Jahren progredieren (6, 75). Für die nach Abzug der Stadien IIIB-IV übrigen 40,29% der Patient:innen in frühen Stadien ergibt sich somit eine Spanne von 7.182 bis 7.226 Patient:innen, die innerhalb von 15 Jahren zusätzlich in das Stadium IV fortschreiten (*Schritt 3.1*). In der Summe ergibt sich somit eine untere Grenze von 35.416 und eine obere Grenze von 35.632 Patient:innen in den Stadien IIIB-IV.

In der Studie FLAURA-2 wurden für die Kombinationstherapie von Osimertinib mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie des NSCLC ausgeschlossen (76). Auch entsprechend der Fachinformation ist für die Gabe von Pemetrexed eine überwiegend plattenepitheliale Histologie kontraindiziert (77). Die Anzahl an NSCLC-Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie im Stadium IIIB-IV wurde daher anhand des bereits in vorherigen Nutzendossiers herangezogenen Anteils von 63,1% ermittelt (78-83). Dieser Anteil basiert auf der repräsentativen, retrospektiven Beobachtungsstudie LENS, die Daten von NSCLC-Patienten der Stadien IIIB/IV aus vier europäischen Ländern in den Jahren 2009 bis 2011 enthält. Basierend auf 206 erstdiagnostizierten Patient:innen aus Deutschland der Kohorte I wurde ein Anteil von 63,1% an Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie ermittelt. Dieser beinhaltet einen Abzug von 1% jener Patient:innen, die keine spezifizierte Histologie (*non other specified, NOS*) aufweisen. Durch Multiplikation mit der zuvor berechneten Spanne ergibt sich für den Anteil an NSCLC-Patient:innen im Stadium III-IVB (inkl. progredienter Patient:innen) mit nicht-plattenepithelialer Histologie eine untere Grenze von 22.347 und eine obere Grenze von 22.484 (*Schritt 3.2*).

Weiterhin lässt sich der Anteil an Patient:innen mit einbeziehen, der für eine systemische Erstlinientherapie infrage kommt. Dazu werden die Quellen der EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie sowie das Nutzendossier zu Nintedanib herangezogen (84, 85). Die europäische EPICLIN-LUNG-Studie enthält 211 deutsche Patient:innen im Stadium IV, von denen 163 für eine Erstlinientherapie geeignet waren. Daraus ergibt sich ein Anteil von 76,93%. Des Weiteren wurde das Nutzendossier von Nintedanib einbezogen, die das Tumorregister Lungenkarzinom (TLK) mit 1.858 NSCLC-Patient:innen zur Ermittlung eines maximalen Anteils von 78,53% heranzieht (84) (*Schritt 3.3*). Unter Anwendung der aus diesen Quellen erhobenen Anteile auf die Anzahl der Patient:innen im Stadium IV, ergibt sich für die Summe der Patient:innen mit der Spanne von 76,93% bis 78,53% eine untere Grenze von 10.990 Patient:innen und eine obere Grenze von 11.287 Patient:innen. Da für Patient:innen in Stadium IIIB bzw. IIIC keine Quellen für den Anteil an Patient:innen vorliegen, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind, wird ein konservativerer Ansatz gewählt und es wird angenommen, dass alle Patient:innen aus Stadium IIIB (8,32%) bzw. IIIC (3,61%) für eine Erstlinientherapie geeignet sind. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich hierbei um eine Überschätzung handelt.

In der Gesamtsumme und unter Einbezug der progredienten Patient:innen, sowie der nicht-plattenepithelialen Histologie und der Eignung für eine Erstlinientherapie ergibt sich für Patient:innen im Stadium IIIB-IV somit eine untere Grenze von **19.059** Patient:innen und eine obere Grenze von **19.404** Patient:innen.

4. Schritt (Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV, die für eine Chemotherapie geeignet sind)

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen muss entschieden werden, ob ein Patient für eine Chemotherapie in Frage kommt. Die Patienteneignung für eine Chemotherapie wird der italienischen, multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie MOON-OSS entnommen (86). In der Studie wurden neu diagnostizierte EGFR- und ALK-mutationsnegative NSCLC-Patient:innen der Stadien IIIB-IV mit PD-L1 Status <50% betrachtet. Innerhalb der für eine Erstlinientherapie geeigneten Patient:innen wurde eine Spanne von 70 – 90% Patient:innen ermittelt, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet waren. In der Studie wurden weiterhin 221 EGFR- und ALK-mutationsnegative NSCLC-Patient:innen der Stadien IIIB-IV mit PD-L1 Status <50% identifiziert, die nicht für eine Chemotherapie geeignet waren. Hauptgründe für die Nicht-Eignung bildeten in dieser Studie hohes Alter (>70 Jahre), Komorbiditäten sowie ein schlechter Allgemeinzustand (PS \geq 2).

Die Prüfung der Eignung für eine Chemotherapie in Abhängigkeit von Alter, Komorbiditäten und Allgemeinzustand wird durch die Leitlinien unterstützt (1, 8). Außerdem wird in den Fachinformationen der Einzelkomponenten Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin darauf hingewiesen, dass die Nierenfunktion (bzw. renale Kreatinin-Clearance), die Knochenmarks- und Herzfunktion, sowie die Hörleistung für die Gabe berücksichtigt werden müssen (77, 87, 88). Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin werden bei Patient:innen mit beeinträchtigter Nierenfunktion und damit verminderter Kreatinin-Clearance unter 45 ml/min (Pemetrexed) bzw. <60 ml/min (Cisplatin) bzw. <30 ml/min /Carboplatin aufgrund dadurch verursachter Toxizitäten nicht empfohlen (77, 87-90). Weitere Kriterien für die Chemotherapieeignung stellen u.a. das Alter, der Allgemeinzustand, die Herzfunktion und Neuropathien dar (90). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels PS spielt dabei eine entscheidende Rolle (91). Dazu ist auch der Status des durch die Tumorerkrankung bedingten Muskel- und Gewichtsverlustes (Kachexie) der Patient:innen relevant für die Chemotherapieeignung, da sehr weit fortgeschrittene Kachexie (refraktäre Kachexie) mit einem schlechten Allgemeinzustand (WHO PS 3 oder 4) und einer Lebenserwartung von unter drei Monaten einhergehen (92).

Unter Anwendung der Chemotherapieeignung auf den vorherigen Schritt ergibt sich mit 70% eine untere Grenze von **13.341** und mit 90% eine obere Grenze von **17.464** Patient:innen.

5. Schritt (Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

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 (42, 43).

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 (42). 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 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 (43). 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 **934** Patient:innen und mit 14,2% eine obere Grenze von **2.480** Patient:innen.

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

Für den Anteil der Substitutionsmutation L858R und der Ex19del unter allen aktivierenden EGFR-Mutationen werden die Publikationen Gahr et al. 2013 und Faehling et al. 2017 herangezogen (93, 94). Gahr et al. untersuchten im Rahmen einer süddeutschen multizentrischen Studie 1.201 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. Insgesamt beläuft sich damit der Anteil der aktivierenden Mutationen L858R und Ex19del auf 85,6% (94).

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 (93). 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 IIIB-IV und den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Ex19del eine Untergrenze von **799** Patient:innen und eine Obergrenze von **2.200** Patient:innen.

7. 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 (95). Gemäß dem Zensus 2011 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland für das Jahr 2022 84.358.845 Einwohner:innen (96). 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 **698** Patient:innen sowie die absolute Obergrenze von **1.920** Patient:innen.

Die Anzahl der Patient:innen der GKV in dieser Teilpopulation der Zielpopulation beläuft sich im arithmetischen Mittel damit auf **1.309** Patient:innen.

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 für die Jahre 2016-2020 und der Fortschreibung aus Modulabschnitt 3.2.3 (2, 71-73)
2	Patient:innen mit NSCLC	82,1 - 82,6	47.285 - 47.573	ADT (5), TRM (6)
3.1	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV (inkl. progredienter Pat. aus den Stadien I-III)	IIIB: 8,32 IIIC: 3,61 IVA: 18,26 IVB: 29,52 Progrediente Pat.: 37,7	35.416 – 35.632	Lungenbericht 2023 (74) TRM 2022 (6)
3.2	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV mit nicht-plattenepithelialer Histologie	63,1	22.347 – 22.484	Dossier und Trg. Gründe Nivolumab 2016 (78, 79) Dossier und Trg. Gründe Pembrolizumab 2019 (80, 82) Dossier und Trg. Gründe Atezolizumab 2020 (81, 83)

Rechen-schritt	Population	Anteil in %	Anzahl	Quelle
3.3	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV mit Eignung für die Erstlinientherapie (Stadium IV)	IV: 76,93 - 78,53	10.967 – 11.263	Carrato et al. 2014 (85), Dossier Nintedanib (84)
Gesamtsumme zu 3.	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV mit nicht-plattenepithelialer Histologie, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind		19.059 – 19.404	
4.	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV, die für eine Chemotherapie geeignet sind	70 - 90	13.341 – 17.464	MOON-OSS-Studie (86)
5.	Patient:innen mit NSCLC in den Stadien IIIB-IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen	7,0 - 14,2	934 – 2.480	Frost et al. 2022 (42), Griesinger et al. 2021 (43)
6.	Patient:innen mit den aktivierenden Mutationen L858R oder Ex19del	85,6 - 88,7	799 – 2.200	Gahr et al. 2013 (94), Faehling et al. 2017 (93)
7.	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	87,28	1.309 ^a (698 – 1.920)	BMG (95), Destatis (96)
<p>a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patient:innen-Zahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnungen (73)</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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	Beträchtlich	1.309 ^a (698 - 1.920)
<p>a: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Eigene Berechnungen (73)</p>			

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 Gesamtpopulation, die der hier dargestellten Zielpopulation entspricht. Die Größe der Zielpopulation wurde wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf der Basis der Studie FLAURA-2 bewertet (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.4).

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, 8). Darüber hinaus wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche nach Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken durchgeführt (Stand: 15.05.2024). 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. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
4. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med. 2011;32(4):669-92.
5. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020-Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
6. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2022.
7. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C34 (Kleinzelliges BC). 2022.
8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
9. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):39-51.
10. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Staging Manual in Thoracic Oncology. Second Edition. 2016.
11. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009;136(1):260-71.

12. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
13. 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.
14. The Aspect Consortium. Tobacco or Health in the European Union - Past, Present and Future. 2004.
15. 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.
16. 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.
17. Deutsches Krebsforschungszentrum [Hrsg.]. Passivrauchen – ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. 2005.
18. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-44.
19. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2724-32.
20. 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.
21. 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.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2024. 2024.
23. Thomas M, Gatzemeier U, Goerg R, Matthiesen W, Morr H, Schoenfeld N, et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie*. 54. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York.2000. p. 361-71.
24. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *International Journal of Cancer*. 2020;146(6):1503-13.

25. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(6):503-13.
26. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax*. 2018;73(12):1177-81.
27. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*. 2012;10(1):1-9.
28. 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.
29. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):703-40.
30. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(8):1039-49.
31. Soltermann A, Moch H. Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Diagnostik, Prognose, Therapie und Prävention. *The Medical Journal*. 2009.
32. Kron A, Quaas A, Zander T. Versorgungsrealität der molekularen Diagnostik maligner Erkrankungen. *Der Onkologe*. 2017;23(11):900-10.
33. 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.
34. 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.
35. Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):e342-51.
36. Chalela R, Curull V, Enriquez C, Pijuan L, Bellosillo B, Gea J. Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2142-58.
37. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs. Treibermutationen Adeno- und Plattenepithelkarzinom [Stand: 13. Juni 2024]. 2024.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:248.
47. 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.
48. 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.
49. Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) - From local treatment to new systemic therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;54:122-31.

50. 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.
51. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ*. 1998;317(7161):771-5.
52. LeBlanc TW, Nickolich M, Rushing CN, Samsa GP, Locke SC, Abernethy AP. What bothers lung cancer patients the most? A prospective, longitudinal electronic patient-reported outcomes study in advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23(12):3455-63.
53. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*. 2015;16(6):657-70.
54. Ryden A, Blackhall F, Kim HR, Pillai RN, Braam L, Martin ML, et al. Patient Experience of Symptoms and Side Effects when Treated with Osimertinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Qualitative Interview Substudy. *Patient*. 2017;10(5):593-603.
55. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;JCO2018783118.
56. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
57. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1367-80.
58. Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):173.
59. Santoni-Rugiu E, Melchior LC, Urbanska EM, Jakobsen JN, Stricker K, Grauslund M, et al. Intrinsic resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7).
60. Passaro A, Janne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer*. 2021;2(4):377-91.

61. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(5):577-89.
62. Sequist LV, Wu Y, Schuler M, Kato T, Yang JC, Tanaka H, et al. PS02.20 Subsequent Therapies Post-Afatinib Among Patients with EGFR Mutation-Positive (EGFRm+) NSCLC in LUX-Lung 3, 6 and 7. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(11):S1572.
63. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34.
64. Wu M, Yuan Y, Pan YY, Zhang Y. Combined gefitinib and pemetrexed overcome the acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Mol Med Rep*. 2014;10(2):931-8.
65. Lee CK, Davies L, Wu YL, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6).
66. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
67. Nakamura A, Inoue A, Morita S, Hosomi Y, Kato T, Fukuhara T, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):9005-.
68. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(2):115-23.
69. Miyauchi E, Morita S, Nakamura A, Hosomi Y, Watanabe K, Ikeda S, et al. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated EGFR. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(31):3587-92.
70. Planchard D, Feng PH, Karaseva N, Kim SW, Kim TM, Lee CK, et al. Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. *ESMO Open*. 2021;6(5):100271.
71. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.]. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019.

72. Robert Koch-Institut [Hrsg] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg]. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
73. AstraZeneca GmbH. Berechnung zur Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Osimertinib. 2024.
74. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2023. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2022 / Kennzahljahr 2021. 2023.
75. 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie). 2023.
76. Planchard D, Janne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-48.
77. Seacross Pharma (Europe) Limited. Fachinformation Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2023]. 2023.
78. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo®) Modul 3C. 2016.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 2016.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplatteneithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). 2019.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-platteneithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin). 2020.
82. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 3B. 2019.

83. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Atezolizumab (Tecentriq[®]) Modul 3A. 2019.
84. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Nintedanib (Vargatef[®]) Modul 3. 2015.
85. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):447-61.
86. Camerini A, Del Conte A, Pezzuto A, Scotti V, Facchinetti F, Ciccone LP, et al. Selection Criteria and Treatment Outcome for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Unfit for Platinum-Based First-Line Therapy: Results of the MOON-OSS Observational Trial. *Cancers (Basel).* 2022;14(24).
87. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp[®] 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2023]. 2023.
88. Bendalis GmbH. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml [Stand: Januar 2023]. 2023.
89. Kutluk Cenik B, Sun H, Gerber DE. Impact of renal function on treatment options and outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;80(3):326-32.
90. De Marinis F, Bria E, Baas P, Tiseo M, Camerini A, Favaretto AG, et al. Treatment of Unfit Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Definition Criteria According an Expert Panel. *Clinical lung cancer.* 2015;16(6):399-405.
91. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy. *Lung Cancer.* 2012;77(3):545-9.
92. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology.* 2011;12(5):489-95.
93. 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.
94. 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.

95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Jahreswerte 2011- 2022. 2023.
96. 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 3-19 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 3-19 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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1
+ Pemetrexed (Seacross®)		In Zyklen, 1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4 Zyklen	1
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp®)		In 4 Zyklen, 1 x pro 21-Tage Zyklus	4 Zyklen	1
+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		In 4 Zyklen, 1 x pro 21-Tage Zyklus	4 Zyklen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCL mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	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: Wenn 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).</p>				

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der Wirkstoffe der zVT sind den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation von TAGRISSO[®] entnommen (1). Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich. Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.

Die Angaben zur Therapie mit Pemetrexed wurden der Fachinformation von Pemetrexed Seacross[®] entnommen (4). Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Pemetrexed-Dosis 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF), verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.

Die Angaben zur Kombinationstherapie von Cisplatin mit Pemetrexed wurden der Fachinformation von Pemetrexed Seacross[®] entnommen (3, 4). Demnach beträgt die empfohlene Cisplatin-Dosis 75 mg/m² KOF als Infusion über einen Zeitraum von 2 h etwa 30 min nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.

Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie beträgt die empfohlene Carboplatin-Dosis bei einer Off-Label Kombinationstherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC bis zu 500 mg/m² KOF bzw. AUC 6,0 mg/ml * min (2, 5). Die intravenöse Gabe erfolgt am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus.

Gemäß der Fachinformation von TAGRISSO[®] erfolgt die Gabe von Cisplatin oder Carboplatin für bis zu vier Zyklen (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Osimertinib Monotherapie

Die Angaben zur Therapie mit Osimertinib wurden der Fachinformation von TAGRISSO[®] entnommen (1). Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich. Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.

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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie</i>			
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	Kontinuierlich, 1 x täglich	365
+ Pemetrexed (Seacross®)		In Zyklen, 1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp®)		In 4 Zyklen, 1 x pro 21-Tage Zyklus	4
+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		In 4 Zyklen, 1 x pro 21-Tage Zyklus	4
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Osimertinib Monotherapie</i>			
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Kontinuierlich, 1 x täglich	365
<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. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4).</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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	365	80,00 mg	365 * 80 mg=29.200 mg
+ Pemetrexed (Seacross®)		17,4	955,00 mg (1x pro 21-Tage Zyklus 500 mg/m ²)	17,4 * 955 mg=16.617 mg
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp®)		4	143,25 mg (1x pro 21-Tage Zyklus 75 mg/m ² ; für 4 Zyklen)	4 * 143,25 mg=573 mg
+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		4	955,00 mg (1x pro 21-Tage Zyklus 500 mg/m ² ; für 4 Zyklen)	4 * 955 mg=3.820 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	365	80,00 mg	365 * 80 mg=29.200 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), Kostenberechnung (6), Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (5)</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) und der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (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 (6).

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 ^b
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie</i>		
Osimertinib (TAGRISSO [®])	5.760,15 €	5.432,48 € (325,67 € ^c ; 2,00 € ^c)
+ Pemetrexed (Seacross [®]) 500 mg	567,62 €	539,22 € (26,40 € ^d ; 2,00 € ^c)
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp [®]) 100 mg/100 ml	84,13 €	72,91 € (5,76 € ^b ; 3,46 € ^d 2,00 € ^c)
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp [®]) 50 mg/50 ml	47,73 €	41,12 € (2,88 € ^b ; 1,73 € ^d ; 2,00 € ^c)
+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis) 10 mg/ml 450 mg	228,24 €	215,95 € (10,29 € ^d ; 2,00 € ^c)
+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis) 10 mg/ml 50 mg	34,66 €	31,55 € (1,11 € ^d ; 2,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
<i>Osimertinib Monotherapie</i>		
Osimertinib (TAGRISSO [®])	5.760,15 €	5.432,48 € (325,67 € ^c ; 2,00 € ^e)
<p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. b: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gem. §130a SGB V Abs. 3b. c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gem. §130a SGB V Abs. 1. d: Rabatt für wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gem. §130a SGB V Abs. 1. e: Apothekenrabatt gemäß § 130.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), Kostenberechnung (6)</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 15.05.2024 (Datenstand: 15.05.2024) (6).

Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Absatz (Abs.) 1, 1a und 3b Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht (7, 8).

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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	-	-	-
+ Pemetrexed (Seacross®)		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Dexamethason 2 x 4 mg/3 Tage	6 x pro 21-Tage-Zyklus	104,4
		Vitamin B ₁₂ Injektion 1.000 µg	1 x vor Beginn der Behandlung und nach jedem dritten 21-Tage-Zyklus	5,8
		Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag ^a	365	365
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp®)		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9% Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4
+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis)		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib (TAGRISSO®)	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	-	-	-
<p>a: Angabe laut Fachinformation zu Pemetrexed. Die zur Kostenberechnung zur Verfügung stehenden Tabletten sind nicht teilbar und die Wirkstoffmenge liegt bei 400 µg. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg bis 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 bis 2 Tabletten pro Gabe entspricht. Vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Gaben des Folsäure-Präparates erfolgen und die Verabreichung muss für 21 Tage nach Behandlungsende mit Pemetrexed fortgesetzt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4)</p>				

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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie

Bei der Behandlung mit Osimertinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. Vor Beginn einer Therapie mit Osimertinib muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumor- oder Plasmaproben mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden (1). 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.

Pemetrexed

Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden.

Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen.

Zur Reduktion der Toxizität soll zusätzlich Folsäure oder Multivitamine mit 350 – 1.000 µg Folsäure verabreicht werden. Diese müssen täglich oral eingenommen werden. Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed Dosis fortgesetzt werden.

Patienten müssen ebenfalls eine intramuskuläre Injektion Vitamin B₁₂ (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin B₁₂ Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden.

Cisplatin

Über einen Zeitraum von 2 bis 12 h vor bis mindestens 6 h 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/h über einen Zeitraum von 6 bis 12 h.

Hydrierung nach Ende der Behandlung mit Cisplatin:

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

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

Carboplatin

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Osimertinib Monotherapie

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

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Forcierten Diurese mit Mannitol 10% Infusionslösung (37,5 g/Tag)	9,11 €
Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9% Infusionslösung (3 – 4,4 l/Tag) vor und nach der Behandlung	9,77 € - 15,12 €
Prämedikation mit Dexamethason (2 x 4 mg ^b)	1,44 €
Prämedikation mit Vitamin B ₁₂ Injektion (1.000 µg)	0,74 €
Prämedikation mit Folsäure (350 – 1.000 µg/Tag ^c)	0,14 € – 0,28 €
<p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. b: In Abhängigkeit von der Medikation: Pemetrexed 2 x 4 mg am Tag vor und nach der Behandlung. c: Angabe laut Fachinformation zu Pemetrexed. Die zur Kostenberechnung zur Verfügung stehenden Tabletten sind nicht teilbar und die Wirkstoffmenge liegt bei 400 µg. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg bis 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 bis 2 Tabletten pro Gabe entspricht. Vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Gaben des Folsäure-Präparates erfolgen und die Verabreichung für 21 Tage nach Behandlungsende mit Pemetrexed fortgesetzt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Kostenberechnung (6).</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 am 15.05.2024 (Datenstand: 15.05.2024) (6).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie</i>			
Osimertinib (TAGRISSO [®])	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	-	-
+ Pemetrexed (Seacross [®])		Dexamethason 2 x 4 mg/3 Tage	75,31 €
		Vitamin B ₁₂ Injektion 1.000 µg	4,30 €
		Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag ^b	51,50 € – 103,00 €
+ Cisplatin (Cisplatin NeoCorp [®])		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9% Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	39,10 € – 60,48 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Infusionslösung, 37,5 g/Tag	36,44 €
+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis)	-	-	
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Osimertinib Monotherapie</i>			
Osimertinib (TAGRISSO [®])	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	-	-
<p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet.</p> <p>b: Angabe laut Fachinformation zu Pemetrexed. Die zur Kostenberechnung zur Verfügung stehenden. Tabletten sind nicht teilbar und die Wirkstoffmenge liegt bei 400 µg. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg bis 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 bis 2 Tabletten pro Gabe entspricht. Vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Gaben des Folsäure-Präparates erfolgen und die Verabreichung muss für 21 Tage nach Behandlungsende mit Pemetrexed fortgesetzt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), Kostenberechnung (6)</p>			

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 € (9). 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 (10).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung (gemäß Hilfstaxe)	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus / Anzahl pro Jahr	Kosten pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie				
Osimertinib (Tagrisso®)	-	-	-	-
+ Pemetrexed (Seacross®)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	17,4	1.740,00 €
+ Cisplatin (z. B. Cisplatin NeoCorp®)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	4	400,00 €
+ Carboplatin (Carboplatin Bendalis)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	4	400,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib (Tagrisso®)	-	-	-	-
<p>a: Für die Darstellung im Dossier wird auf zwei Nachkommastellen gerundet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (9, 10), Kostenberechnung (6)</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	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 in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie</i>					
Osimertinib (Tagrisso [®])	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	66.095,17 €	-	-	66.095,17 €
+ Pemetrexed (Seacross [®])		18.764,86 €	131,12 € - 182,62 €	1.740,00 €	18.895,98 € - 18.947,48 €
+ Cisplatin (z. B. Cisplatin NeoCorp [®])		291,64 € + 164,48 € = 456,12 €	75,54 € - 96,92 €	400,00 €	531,66 € - 553,04 € ^d
+ Carboplatin		1.727,60 € + 252,40 € = 1.980,00 €	-	400,00 €	1.980,00 € ^e
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
<i>Osimertinib Monotherapie</i>					
Osimertinib (Tagrisso [®])	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	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}
<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 parenteraler 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>d: Die Angabe der Spanne bezieht sich auf die für Minimum und Maximum ermittelten Summen über beide Packungsgrößen.</p> <p>e: Die Angabe der Spanne bezieht sich auf die für Minimum und Maximum ermittelten Summen über beide Packungsgrößen. Da die Summe der Beträge für Minimum und Maximum gleich ist, wird auf die Darstellung der Spanne verzichtet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1-4), Kostenberechnung (6), Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (9, 10).</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

In der Erstlinientherapie EGFR-mutationspositiver NSCLC-Patient:innen entspricht die Behandlung mit Osimertinib in der derzeitigen Versorgungssituation dem aktuellen Therapiestandard (11-13).

Die Kombinationstherapie bestehend aus Osimertinib, Pemetrexed und Cis- oder Carboplatin stellt neben der Standardtherapie mit Osimertinib als Monotherapie eine Behandlungsoption dar, die eine intensiviertere Erstlinientherapie ermöglicht. Trotz einer sehr guten Effektivität der Monotherapie mit Osimertinib kann es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommen. Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensiviertere Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden zentralen Nervensystem (ZNS)-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit noch nicht möglich. Es ist zu berücksichtigen, dass von den Patient:innen, die für die Behandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie geeignet sind, ein Teil der Patient:innen aufgrund von z. B. Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Einige dieser Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Osimertinib haben können, werden im Folgenden 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 (1).

Die Anwendung von Pemetrexed darf gemäß Fachinformation außerdem nur bei einer überwiegend nicht-plattenepithelialen Histologie erfolgen (4). Darüber hinaus ist die Eignung für eine Chemotherapie in Abhängigkeit von Alter, Komorbiditäten und Allgemeinzustand zu prüfen (11, 12). Laut der Fachinformationen der Einzelkomponenten Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin sind Einschränkungen der Nierenfunktion (bzw. renale Kreatinin-Clearance), der Knochenmarks- und Herzfunktion sowie der Hörleistung kontraindiziert (2-4). Weitere Kriterien für die Therapieeignung stellen u.a. das Alter, der Allgemeinzustand, die Herzfunktion und Neuropathien dar (14). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels PS spielt dabei eine entscheidende Rolle (15). Dazu ist auch der Status des durch die Tumorerkrankung bedingten Muskel- und Gewichtsverlustes (Kachexie) der Patient:innen relevant für die Therapieeignung, da sehr weit fortgeschrittene Kachexie (refraktäre Kachexie) mit einem schlechten Allgemeinzustand (WHO PS 3 oder 4) und einer Lebenserwartung von unter drei Monaten einhergehen (16).

Es wird davon ausgegangen, dass ein Teil der Patient:innen aufgrund dieser Einschränkung für eine Osimertinib Kombinationstherapie mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie nicht geeignet ist.

Therapieabbrüche

Bislang liegen aus dem Versorgungsalltag keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie vor. Im Rahmen des Datenschnittes vom 03. April 2023 aus der Studie FLAURA-2 zeigte sich, dass 47,8% der Patient:innen unter Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (mediane Behandlungsdauer Osimertinib: 22,26 Monate; Carbo-/Cisplatin: 2,76 Monate; Pemetrexed: 8,28 Monate) im Vergleich zu 6,2% der Patient:innen unter Osimertinib Monotherapie (mediane Behandlungsdauer 19,32 Monate) mindestens ein Studienmedikament aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.8.6). 45,3% der Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm brachen die Chemotherapie, 10,9% ebenfalls die Therapie mit Osimertinib ab (17). Bei den im Rahmen der Studie FLAURA-2 auftretenden Nebenwirkungen handelt es sich um allgemein vorhersehbare Nebenwirkungen, die den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Arzneimittel entsprechen (2-4).

Patientenpräferenzen

Das Wirksamkeitspotenzial der Therapieintensivierung zeigt sich in der durchgeführten Studie FLAURA-2 in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer erheblichen Verlängerung der progressionsfreien Zeit der Patient:innen (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.3.1). Die durch die Chemotherapie zusätzlich erlebten Nebenwirkungen sind für Pemetrexed und Cis-/Carboplatin gut beschrieben und können somit bestmöglich medizinisch begleitet werden (2-4). Die Entscheidung für eine Kombinationstherapie von Osimertinib mit einer Chemotherapie wird von Ärzt:innen gemeinsam mit den Patient:innen aufgrund der medizinischen Eignung und der persönlichen Umstände getroffen.

Da diese Entscheidung auf einer Vielzahl von Faktoren basiert, lässt sich das Patientenkollektiv, das von der Therapieintensivierung besonders profitiert nur schwerlich charakterisieren, kann jedoch anhand einzelner Faktoren wie dem Vorhandensein von ZNS-Metastasen oder einer L858R-Mutation sowie unter Berücksichtigung des Alters eingegrenzt werden.

Marktanteil (ambulant/stationär)

Zu diesem Aspekt liegen keine konkreten Angaben vor. Die Therapie mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass aufgrund der Indikation sowie der oralen Darreichungsform von Osimertinib 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). Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Datenstand: 15.05.2024) (6), der Arzneimittelpreisverordnung (18) sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (7, 8). Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog entnommen (19).

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 € (9). 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 (10).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
2. Bendalis GmbH. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml [Stand: Januar 2023]. 2023.
3. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2023]. 2023.
4. Seacross Pharma (Europe) Limited. Fachinformation Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2023]. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2024.
6. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung für die zu bewertenden Arzneimittel sowie der zVT. 2024.
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130 SGB V Rabatt [abgerufen am 21.05.2024]. 2024.
8. 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.
9. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. 2022.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2024. 2024.
14. De Marinis F, Bria E, Baas P, Tiseo M, Camerini A, Favaretto AG, et al. Treatment of Unfit Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Definition Criteria According an Expert Panel. *Clinical lung cancer*. 2015;16(6):399-405.
15. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy. *Lung Cancer*. 2012;77(3):545-9.
16. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-95.
17. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5169C00001. A Phase III, Open-label, Randomised Study of Osimertinib With or Without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2) - Randomised Period. 2023.
18. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 1980.
19. 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

Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosierung von TAGRISSO beträgt 80 mg Osimertinib einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie.

Es wird auf die Fachinformationen von Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin für die entsprechenden Dosierungshinweise verwiesen.

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 TAGRISSO-Therapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität erhalten.

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

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

Dosisanpassungen

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

Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen und Toxizitäten, siehe Tabelle 1 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-20.

Tabelle 3-20: 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 5.0, des National Cancer Institute (NCI, US-amerikanisches Krebsforschungszentrum).</p> <p>b: Für weitere Angaben siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Kombinationstherapie

Wenn TAGRISSO in Kombination angewendet wird, sollte die Dosierung der Behandlungskomponenten gegebenenfalls angepasst werden. Hinweise zur Dosisanpassung von TAGRISSO, siehe Tabelle 1 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-20. Die Dosierung von Pemetrexed, Cisplatin oder Carboplatin sollte entsprechend den Hinweisen in den jeweiligen Fachinformationen angepasst werden. Cisplatin und/oder Carboplatin sollten für bis zu 4 Zyklen angewendet werden.

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 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 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, Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R] bei Anwendung von TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie 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 4,0 % der 1813 Patienten, die TAGRISSO als Monotherapie in den ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2- und AURA-Studien erhielten, beobachtet. Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting wurden sieben Todesfälle berichtet. Im adjuvanten Setting wurde kein Todesfall berichtet. Die ILD-Inzidenz betrug bei Patienten japanischer Herkunft 11,2 %, bei Patienten nichtjapanischer asiatischer Herkunft 2,3 % und bei Patienten nichtasiatischer Herkunft 2,7 % (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei 3,3 % der 276 Patienten, die TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der FLAURA2-Studie erhielten, beobachtet und verliefen bei 0,4 % (n = 1) tödlich. Die ILD-Inzidenz betrug 14,9 % bei Patienten japanischer Herkunft und 1,7 % bei Patienten nichtasiatischer Herkunft. Bei keinem Patienten nichtjapanischer asiatischer Herkunft trat ein ILD-Ereignis im FLAURA2-Kombinations-Arm auf. Die mediane Zeit von der ersten Dosierung bis zum Eintritt einer ILD oder ILD-ähnlicher Nebenwirkungen betrug 161 Tage.

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-, FLAURA2- oder AURA-Studien wurden keine QTc-bedingten 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 TAGRISSO nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sollte eine regelmäßige EKG- und Elektrolyt-Überwachung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem QTc-Intervall über 500 ms in mindestens 2 separaten EKGs sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall unter 481 ms liegt oder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist, falls dieser größer oder gleich 481 ms war. Anschließend kann die Behandlung mit TAGRISSO mit verringerter Dosis wieder aufgenommen werden, wie in Tabelle 1 der Fachinformation bzw. Tabelle 3-20 beschrieben. Die Behandlung mit TAGRISSO sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, bei denen es zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Kombination mit einem der folgenden Befunde kommt: Torsade de pointes, polymorphe ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie.

Veränderungen der Herzkontraktilität

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

Keratitis

Bei 0,6 % (n=10) der 1813 in den ADAURA-, FLAURA-, FLAURA2- und AURA-Studien mit TAGRISSO als Monotherapie behandelten Patienten wurde eine Keratitis gemeldet. Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 1 bzw. Tabelle 3-20).

Aplastische Anämie

Im Zusammenhang mit einer TAGRISSO-Behandlung sind seltene Fälle von aplastischer Anämie, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet worden. Vor Behandlungsbeginn sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome einer aplastischen Anämie hingewiesen werden. Diese schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf anhaltendes Fieber, Hämatome, Blutungen, Blässe, Infektion und Fatigue. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine aplastische Anämie hindeuten, sollte eine engmaschige Monitorierung des Patienten und eine Unterbrechung oder ein Absetzen von TAGRISSO in Betracht gezogen werden. TAGRISSO sollte bei Patienten mit bestätigter aplastischer Anämie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der 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 I Ib (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 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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 dem CHMP extension of indication variation assessment report von Osimertinib entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

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 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die 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 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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)
		<p>„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.</p> <p>Die Feststellung eines positiven EGFR-Mutationsstatus (aktivierende EGFR-Mutationen für die Erstlinientherapie, Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen [L858R] bei Anwendung von TAGRISSO in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie 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.</p> <p>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)</p>	

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	ILD-Prüfung	„Um eine ILD auszuschließen, sollte eine sorgfältige Prüfung aller Patienten mit einem akuten Auftreten und/oder einer ungeklärten Verschlechterung von Atemwegssymptomen (Atemnot, Husten und Fieber) erfolgen. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unterbrochen werden, solange das Untersuchungsergebnis dieser Symptome aussteht. Falls eine ILD diagnostiziert wird, sollte TAGRISSO abgesetzt und eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit TAGRISSO sollte nur nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten in Betracht gezogen werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
3	Aufklärung über 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 2-3, 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)
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 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
6	Überweisung an einen Augenarzt	„Patienten mit akuten oder sich verschlimmernden Anzeichen und Symptomen, die eine Keratitis vermuten lassen, wie: Augenentzündung, Lakrimation, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen, Augenschmerzen und/oder Augenrötung sollten umgehend an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).“ (Seite 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
7	Aplastische Anämie	„Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine aplastische Anämie hindeuten, sollte eine engmaschige Monitorierung des Patienten und eine Unterbrechung oder ein Absetzen von TAGRISSO in Betracht gezogen werden. TAGRISSO sollte bei Patienten mit bestätigter aplastischer Anämie abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“ (Seite 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 3-4, 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: Juni 2024

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

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

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

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 (siehe Tabelle 3-22, Nr. 1 „EGFR-Mutationsstatus“).

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

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

EBM-Stand: 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: Juni 2024]. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2 Quartal 2024. 2024.