

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (XALKORI®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 3A

*Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ALK-
positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem
Lungenkarzinom*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	104
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	118
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	119
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	120
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	123
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	123
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	134
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	135
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	137
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	157
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	157
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	158

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufige Symptome bei Lungenkarzinom (Auswahl)	14
Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage)	16
Tabelle 3-3: ECOG/WHO Performance Status – Ausprägungen und deren Beschreibung	18
Tabelle 3-4: WHO-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren	19
Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34).....	34
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34).....	37
Tabelle 3-7: Angaben zur Anzahl der Erstdiagnosen für das Lungenkarzinom in Deutschland.....	39
Tabelle 3-8: Charakteristika der relevanten Studien für die Berechnung der Rate an Patienten mit ALK-positivem NSCLC	44
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	94
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	99
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	105
Tabelle 3-19: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten ^{a,b}	124
Tabelle 3-20: XALKORI Dosismodifikation – Nicht-Hämatologische Toxizitäten	125
Tabelle 3-21: Die tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans.....	138

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relative Überlebensraten bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom von 1998-2013.....	12
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	15
Abbildung 3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)	17
Abbildung 4: Molekulare Ursachen bei NSCLC – Entwicklung der Typisierung von der Histologie zu molekularen Ursachen	21
Abbildung 5: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2009-2010	35
Abbildung 6: Relative Überlebensraten bis 5 Jahre nach Diagnose (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2009-2010.....	36
Abbildung 7: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen nach Geschlecht, Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C33, 34	38
Abbildung 8: Rate der Patienten mit ALK-positivem NSCLC - Ergebniszusammenfassung.	45
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse der Rate der Patienten mit ALK-positivem NSCLC - Ergebniszusammenfassung	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ALK	Anaplastische Lymphom Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bpm	Beats Per Minute
BRAF	<i>Isoform B der Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
CAR	<i>Constitutive Androstane Receptor</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CLcr	Kreatinin-Clearance
C _{max}	<i>Peak Serum Concentration</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group – performance status</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ILD	<i>Interstitial Lung Disease</i>
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KOF	Körperoberfläche
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter

ms	Millisekunden
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
OCT	<i>Organic Cation Transporter</i>
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
PK	Pharmakokinetik
PS	<i>performance status</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
QT	QT interval
QTc	QT Interval, corrected for Heart Rate
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SCLC	<i>Small Cell Lung Cancer</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
UGT	Uridin Diphosphat Glucuronosyltransferase
ULN	Upper Limit of Normal
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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen mit einem *Eastern Cooperative Oncology Group – performance status* (ECOG-PS) von 0 bis 2 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- Cisplatin in Kombination Pemetrexed
oder
- Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen)

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Auswahl, die Pfizer aus den Therapieoptionen der Festlegung des G-BA im Ergebnis des Beratungsgesprächs (1) getroffen hat.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-129) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss u.a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 16.02.2015 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses in der (finalen) Niederschrift vom 05.03.2015 übermittelt (1). Die unter Abschnitt 3.1.1 angegebene zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht dabei der Auswahl aus mehreren Therapieoptionen, die der G-BA in seiner Beratung zur Auswahl gestellt hat. Die vom G-BA festgelegte Auswahl umfasste dabei für Patienten mit einem ECOG-PS 0-2 Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie), sowie für Patienten mit einem ECOG-PS 2 alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung eine Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin (1). Pemetrexed wurde aus den möglichen Drittgenerationszytostatika ausgewählt und es wird ausschließlich die Kombinationschemotherapie als Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie genutzt.

Diese Wahl ist in Übereinstimmung mit Leitlinienempfehlungen: in der Erstlinientherapie des NSCLC mit Nichtplattenhistologie werden bei einem ECOG-PS 0-1 generell eine platinhaltige Zweifach-Kombinationstherapie mit Pemetrexed oder eine Dreifach-Kombinationstherapie mit Bevacizumab empfohlen, wobei für Letztere Einschränkungen aufgrund höherer Toxizität gelten und der Einsatz durch einige relevante Kontraindikationen stärker reglementiert ist (2, 3). Für Patienten mit einem ECOG-PS 2 wird neben der Kombinations-Chemotherapie von Drittgenerationszytostatika ebenfalls die Mono-Chemotherapie als Therapieoption genannt.

Seit dem Beratungsgespräch am 16.02.2015 wurde am 06.05.2015 von der Europäischen Kommission die bedingte Zulassung für Ceritinib (einem neuen ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor) für die Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die bereits eine Vortherapie mit Crizotinib erhalten hatten, erteilt (4). Aufgrund des Behandlungsmodus nach Crizotinib-Therapie, kommt Ceritinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Entfällt

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. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-129. 2015.
2. Goeckenjan, G, Sitter, H, Thomas, M, Branscheid, D, Flentje, M, Griesinger, F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010;64 (Suppl 2):e1-164.
3. Reck, M, Popat, S, Reinmuth, N, De Ruyscher, D, Kerr, KM, Peters, S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii27-iii39.
4. European Medicines Agency. 2015. CHMP Assessment Report ZYKADIA; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003819/WC500187506.pdf [Zugriff am: 18.11.2015].

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.

Einführung

Im Folgenden werden Ursachen, Charakteristika und der natürliche Verlauf der Erkrankung Lungenkarzinom gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie dargestellt. Unter „natürlicher Verlauf“ sind auch die aktuell verfügbaren Therapieoptionen für Patienten mit zuvor unbehandeltem, ALK-positivem NSCLC zu verstehen. Über Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Pathophysiologie der Erkrankung wird die Eingrenzung der Zielpopulation mit ALK-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) als spezifische molekulare Subentität hergeleitet. Dies entspricht sowohl den aktuellen deutschen Leitlinien der DGHO (1) als auch den internationalen Leitlinien (2, 3), welche die Testung der therapierelevanten molekularbiologischen Marker ALK und EGFR bei Diagnosestellung empfehlen und sodann separate Therapieempfehlungen und Behandlungspfade je nach den Test-Ergebnissen geben.

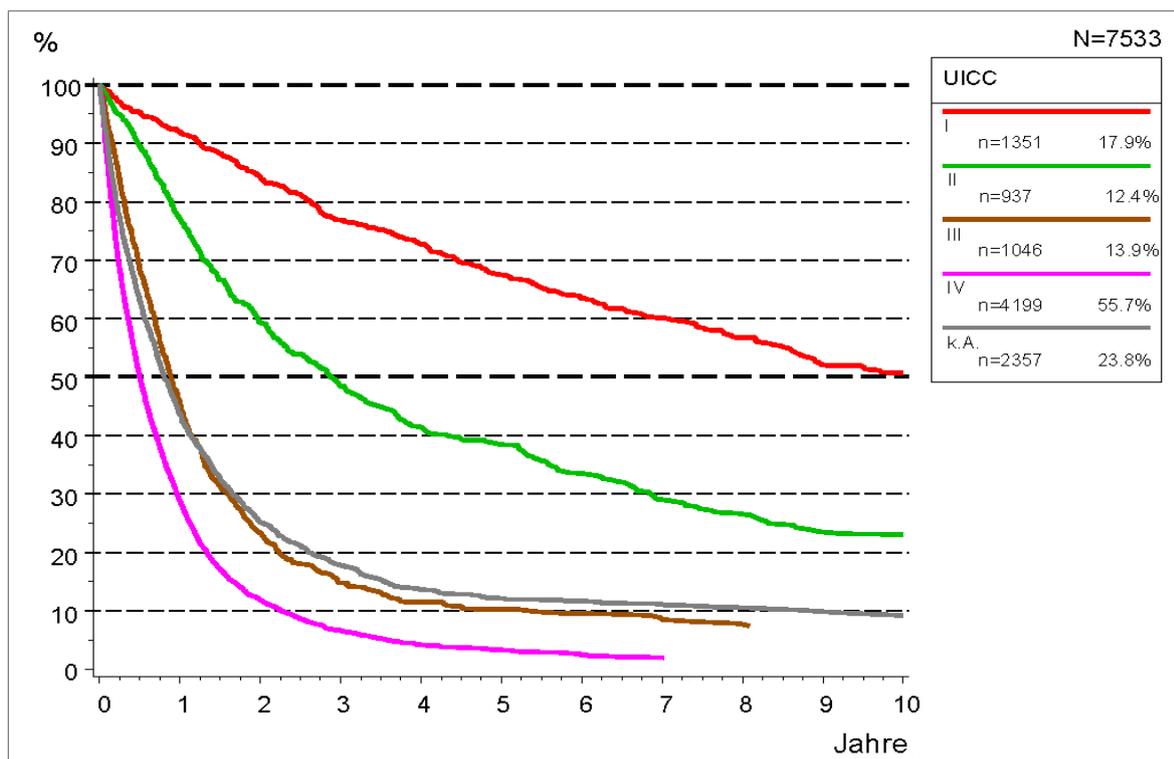
In Deutschland ist das Lungenkarzinom bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung (4). Nach der Datenerhebung des Robert-Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) lag im Jahr 2014 die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei 36.000 Männern und 19.600 Frauen (Prognose nach (4)). Laut Daten aus dem Jahr 2010 erkrankten Männer im Mittel mit 70 Jahren, Frauen mit 68 Jahren (4). Die Inzidenz steigt bei beiden Geschlechtern mit dem Alter stark an. Wirksame Screening-Methoden zur Früherkennung konnten bislang noch nicht etabliert werden. In der Diskussion ist derzeit das Screening von Risikopersonen durch eine jährliche Niedrig-Dosis-CT-Untersuchung (The National Lung Screening Trial Research Team (5, 6)). Auch aufgrund des bislang in Deutschland noch nicht etablierten Früherkennungsprogramms für Lungenkrebs erfolgt die Diagnosestellung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Aggressivität der Erkrankung, die oftmals frühe Metastasierung und die limitierten Therapieoptionen führen zu einer ungünstigen Prognose für die Patienten. Bei Männern ist das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 25 % derzeit die häufigste und bei Frauen mit einem Anteil von 14 % die dritthäufigste

Krebstodesursache (4). Mehr als 40.000 Menschen sterben in Deutschland pro Jahr an den Folgen dieser Krebserkrankung (4).

Die relativen 5-Jahresüberlebensraten sind u.a. abhängig vom Stadium der Tumorerkrankung und der Histologie des Tumorgewebes und liegen gemittelt für alle Subgruppen und Stadien des Lungenkarzinoms zwischen etwa 16 % bei Männern und 21 % bei Frauen. Ein Jahr nach Diagnosestellung sind bereits mehr als 50 % der Patienten bzw. Patientinnen verstorben (4). In den fortgeschrittenen Stadien liegt für Patienten mit NSCLC die relative 5-Jahresüberlebensrate im Stadium III bei 10,3 % bzw. bei 3,0 % im Stadium IV (7), wie auch Abbildung 1 grafisch aufzeigt.

Dies ist bedeutsam, da sich bereits bei der Erstdiagnose eines NSCLC ca. 15 % der Patienten im lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadium III und ca. 50 % im metastasierten Krankheitsstadium IV befinden. (siehe (8) und im Detail in Abschnitt 3.2.3).

Abbildung 1: Relative Überlebensraten bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom von 1998-2013



Quelle: (7) Tumorregister München. Relatives Überleben C33, C34: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach UICC. Datenbankstand: 13.05.2015.

Risikofaktoren

Grundsätzlich entstehen Tumoren durch genetische Veränderungen, die die Zellteilung begünstigen und den programmierten Zelltod (Apoptose) unterbinden können. Durch Inhalation kanzerogener Substanzen werden solche Veränderungen begünstigt, die zur Entstehung von Lungenkarzinomen führen können. Tabakrauch ist dabei der bedeutendste Risikofaktor. Eine Studie mit Daten aus sechs europäischen Ländern zeigt, dass im Vergleich zu lebenslangen Nichtraucher ein 23,9-fach erhöhtes Risiko für Raucher und ein 8,7-fach erhöhtes Risiko für Raucherinnen besteht, an einem Lungenkarzinom zu erkranken (9). Bei konservativer Betrachtung könnten bei etwa 10 % der Patienten Kanzerogene im beruflichen Umfeld verantwortlich für die Lungenkrebsentstehung sein (10). Die allgemeine Luftverunreinigung durch partikulären Feinstaub spielt neben anderen Faktoren ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung des Lungenkarzinoms (11).

Klinische Symptomatik

Im Frühstadium der Erkrankung sind die Patienten oftmals asymptomatisch. Dies ist dadurch begründet, dass die Lungen zum einen erhebliche respiratorische Reserven aufweisen und dass zum anderen die Schmerznervation der Lungen gering ist. Hierdurch besteht für den Patienten initial eine allenfalls geringe klinische Symptomatik was die Diagnostik deutlich verzögert und die hohen Raten an Erstdiagnosen erst in fortgeschrittenen, inkurablen Krankheitsstadien teilweise erklären kann. Husten ist das häufigste Symptom, es treten aber auch uncharakteristische Symptome wie Gewichtsverlust und Schwäche auf. Mit Voranschreiten der Erkrankung sind fast alle Patienten von Husten betroffen. Husten ist allerdings ein unspezifisches und weit verbreitetes Symptom, insbesondere bei Patienten mit chronischem Nikotinabusus, und kommt in ähnlicher Ausprägung beispielsweise bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung vor (12, 13). Die krankheitsspezifischen Symptome im Zusammenhang mit dem Lungenkarzinom stellen für die betroffenen Patienten eine große Belastung und Einschränkung in ihrer Lebensführung dar. Ihre Leistungsfähigkeit, Arbeitsfähigkeit, Lebensqualität und Teilnahme am sozialen Leben können dadurch deutlich beeinträchtigt sein (14).

Die klinischen Initialsymptome werden einerseits durch den Primärtumor verursacht, sind also Folge der intrathorakalen Tumorausbreitung und durch die Okklusion von Atemwegen, eine Beteiligung von Gefäßstrukturen, nervalen Strukturen, der Pleura oder weiterer angrenzender Strukturen wie beispielsweise Perikard oder Knochen zu erklären. Im Krankheitsstadium der Metastasierung können entsprechend der Lokalisation der Metastasen weitere Symptome auftreten. Beim Lungenkarzinom kommen besonders häufig Knochen- und Hirnmetastasen vor, die sich in Knochenschmerzen oder Frakturen sowie neurologischen Auffälligkeiten äußern können (13).

Tabelle 3-1: Häufige Symptome bei Lungenkarzinom (Auswahl)

Symptomatik	Häufigkeit in %	Quelle
Husten	47 – 86 %	(15), (14)
Gewichtsverlust	31 – 100 %	(16)
Atemnot	55 – 87 %	(17)
Schmerzen	ca. 50 %	(18)
Fatigue*	75 – 100 %	(19), (20)

* Fatigue tritt auch häufig in Folge der Chemotherapie auf

Am häufigsten berichten Patienten bei Erstdiagnose von Symptomen wie Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dyspnoe, Husten und Schmerzen. Dabei werden besonders die Symptome Dyspnoe, Schmerzen und Appetitlosigkeit sehr häufig von Patienten als intensiv und belastend bewertet (21).

Dyspnoe bzw. Kurzatmigkeit ist eines der drei am häufigsten berichteten, oftmals schwerwiegenden Symptome mit einer Prävalenz von 55-87 %, die mit Fortschreiten der Erkrankung an Häufigkeit und Stärke zunehmen. Diese Symptome schränken die Patienten erheblich ein (Review in (15-17, 22, 23)). Die möglichen Ursachen für die Atemnot sind vielfältig. Die Tumorgröße an sich kann kausal für die Atemnot sein, aber auch bestehende Begleiterscheinungen wie z.B. Atelektasen, Pleura- oder Perikarderguss, Hämoptysen mit Aspiration, poststenotische Pneumonien oder eine Lungenembolie bei paraneoplastischer Thrombose können eine Dyspnoe verursachen (13).

Schmerzen werden von etwa der Hälfte der Patienten berichtet, besonders häufig in der Brust- und Lendenwirbelsäule (18). Schmerzen können Zeichen einer bereits vorangeschrittenen lokalen Tumorausbreitung sein wie z.B. eine Tumordinvasion in die Pleura, Rippen, Rückenmark oder Plexusinfiltrationen (Review in (16)). Eine Obstruktion der Vena cava superior resultiert in einer oberen Einflusstauung; Kompressionen oder Infiltrationen der Speiseröhre führen zu einer Dysphagie oder rezidivierenden Aspirationen. Ein Befall der zentralen Atemwege bewirkt einen Stridor mit teilweise erheblicher Atemnot und Blutungen.

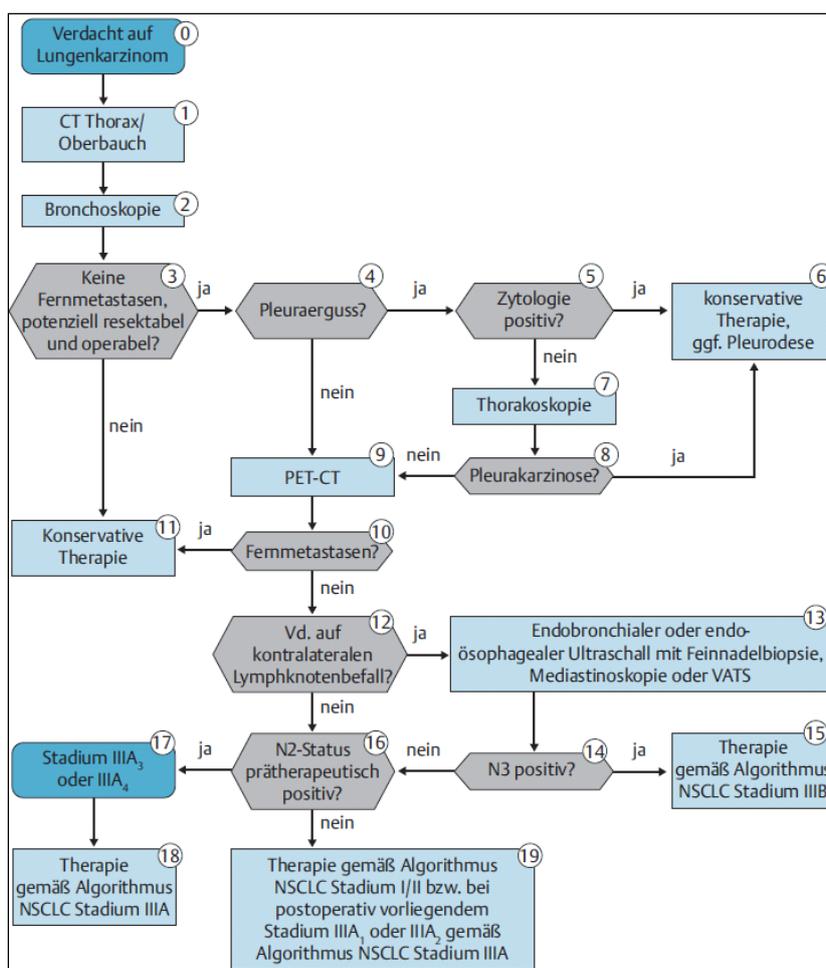
Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung nimmt die Prävalenz von Symptomen weiter zu. Beim Lungenkarzinom kommen besonders häufig Knochen- und Hirnmetastasen vor, die sich in Knochenschmerzen, Frakturen oder neurologischen Auffälligkeiten äußern können. In diesem Stadium ist ein Großteil der Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bedeutend in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (24). Mehr als 80 % der Patienten leiden im Verlauf der Erkrankung an Atemnot, Husten oder Schmerzen, bei etwa 80 % besteht Appetitlosigkeit und bei mehr als 40 % Bluthusten (24). Neben vielfältigen, individuell auf den Patienten abgestimmten supportiven Maßnahmen zur Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität, ist das primäre Ziel einer Tumorthherapie im Stadium IIIB/ IV daher neben der Verlängerung der Überlebenszeit stets die Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität (25).

Diagnostik und Diagnosesicherung

Beim klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms sollte eine CT-Untersuchung des Thorax und Oberbauchs durchgeführt werden. Erhärtet sich der Verdacht durch diese Untersuchung muss eine Stagingdiagnostik erfolgen. Diese umfasst eine Bildgebung des Abdomens und Beckens, idealerweise mit CT, und eine Bronchoskopie, die auch der histologischen oder zytologischen Diagnosesicherung dient. Im Falle einer prinzipiell operablen Situation erfolgt dann eine weiterführende Diagnostik mittels PET-CT und Kernspintomografie des Kopfes, bei bereits in den Eingangsuntersuchungen nachgewiesener Metastasierung sollten Schädel-MRT und Skelettszintigrafie nur bei klinischen Auffälligkeiten erfolgen, eine PET-CT ist dann in der Regel nicht mehr indiziert. In jedem Falle wird eine hämatologische und klinisch-chemische Labordiagnostik sowie eine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt (26).

Das folgende Flussdiagramm (Abbildung 2) zeigt entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie "Lungenkarzinom" den vorgeschlagenen Diagnostikalgorithmus für das NSCLC.

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom



Im klinischen Stadium IB–IIIB und bei kurativer Behandlungsintention soll auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf Hirnmetastasen mittels MRT erfolgen.
* IIIA1–4 entsprechend Robinson-Klassifikation. Quelle: (25)

Stadieneinteilung der Erkrankung - TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation dient zur Einteilung der Stadien von Tumorerkrankungen anhand der Ausdehnung des Tumors (T), dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N = nodes (engl.) bzw. nodi (lat.)) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Die aktuelle TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) ist in ihrer 7. Auflage seit 2010 gültig. Die Stadieneinteilung ist unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Begleiterkrankungen des Patienten entscheidend für das primäre Therapieschema (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage)

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion bis 2 cm
T1b	Läsion größer 2 cm bis 3 cm
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm mit Befall von – Hauptbronchus ≥ 2 cm entfernt von Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Läsion bis 5 cm
T2b	Läsion bis 7 cm
T3	T2-Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus ≤ 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei, Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder

	– Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)
N Regionäre Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M Metastasen	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss Tumorherde in der kontralateralen Lunge
M1b	Fernmetastasen

Quelle: (25, 27)

Abbildung 3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)

okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen*	N1	M0
	T3 gleicher Lappen*	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N0	M0
T4 Herd ipsilateral#	N1	M0	
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a (Mal. Pleura- oder Perikarderguss oder kontralat. Metastase)
	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastase)

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

Quellen: (25, 27)

Die Zielpopulation, die für eine Therapie mit Crizotinib in Frage kommt, ist auf erwachsene NSCLC-Patienten beschränkt, deren Erkrankung sich in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbarem Stadium IIIB oder im metastasierten Stadium IV befindet und die einen ECOG-PS von 0-2 aufweisen.

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Therapie und Prognose des NSCLC ist der Performance Status (PS) des Patienten. Der PS gibt Auskunft über den Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit eines Patienten und kann anhand des Karnofsky-Indexes oder des ECOG/World Health Organization (WHO) - PS quantifiziert werden (25). Beim ECOG-PS handelt es sich um eine Sechspunkteskala (0 bis 5), deren Wert sich aus dem Leistungsstatus des Patienten ergibt (siehe Tabelle 3-3, (28)). Die am besten geeignete Therapie wird in der Regel in Abhängigkeit vom PS des Patienten ausgewählt und auch die Prognose ist stark vom PS abhängig (3, 25, 29, 30). Patienten, die von ihrem Allgemeinzustand und ihrer Leistungsfähigkeit geeignet sind, sollten in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien (1, 3, 31) in der Regel einen ECOG-PS im Bereich 0 bis 2 aufweisen. Die Zielpopulation ist dadurch auf die Patientenpopulation mit einem ECOG-PS 0 bis 2 eingeschränkt. Dem hat auch der G-BA mit der Festlegung von Optionen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich für Patienten mit einem ECOG-PS 0 bis 2 entsprochen (32).

Tabelle 3-3: ECOG/WHO Performance Status – Ausprägungen und deren Beschreibung

PS	Erklärung/Beschreibung
0	Fähig uneingeschränkt alle Aktivitäten wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlicher Aktivität, aber gehfähig und in der Lage, leichte Arbeit im Sitzen zu verrichten, wie z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50% der Zeit kann außerhalb des Bettes verbracht werden.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50% der Wachzeit muss im Bett oder einem Stuhl verbracht werden.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

Quelle: (28)

Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Die aktuell gültige Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2004 unterscheidet vier große histopathologisch differenzierte Hauptgruppen des Lungenkarzinoms, die wiederum Subtypen aufweisen. Nach rein phänotypischen Gesichtspunkten wird zunächst zwischen kleinzelligen Lungenkarzinomen ("Small Cell Lung Cancer, SCLC"), welche ca. 15-20 % aller

Lungenkarzinome ausmachen, und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (engl. "Non-Small Cell Lung Cancer", NSCLC) unterschieden, die den Großteil der Lungenkarzinome (ca. 80-85 %) darstellen (33, 34). Die Abgrenzung des NSCLC vom SCLC ist klinisch von besonderer Bedeutung, da sich daraus unterschiedliche Strategien bei der systemischen Therapie ergeben (25).

Die Gruppe der NSCLC wird histopathologisch in drei große Subentitäten differenziert: Adenokarzinome (ca. 60 % aller NSCLC), Plattenepithelkarzinome sowie großzellige und sarkomatoide Karzinome und Mischformen (adenosquamöse Karzinome) (34, 35). Andere Subtypen des NSCLC kommen seltener vor. Laut neuesten Untersuchungen wird neben einer präzisen histomorphologischen sowohl der immunhistochemischen als auch der molekularpathologischen Charakterisierung der Tumoren eine zunehmende Bedeutung für die Prognose und evidenzbasierte Therapieentscheidung zuerkannt (35).

Da Crizotinib bei einer definierten Untergruppe von Patienten mit NSCLC (siehe Zielpopulation) eingesetzt werden soll, wird bei den folgenden Ausführungen der Fokus auf das NSCLC gelegt.

Tabelle 3-4: WHO-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren

Plattenepithelkarzinom
- papillär - klarzellig - kleinzellig - basaloid
Kleinzelliges Karzinom
kombiniertes kleinzelliges Karzinom
Adenokarzinom
- gemischter Subtyp - azinär - papillär - bronchiolo-alveolär (Varianten: nicht-muzinös, muzinös, gemischt oder unbestimmt) - solide mit Schleimbildung (Varianten: fetal, muzinös (kolloidal), muzinöses Zystadenokarzinom, Siegelringzellkarzinom, klarzellig)
Großzelliges Karzinom
- großzelliges neuroendokrines Karzinom - kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom - basaloides Karzinom - lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom - klarzelliges Karzinom - Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp
Adenosquamöses Karzinom
Sarkomatoides Karzinom
- pleomorphes Karzinom - spindelzelliges Karzinom - Riesenzellkarzinom - Karzinosarkom

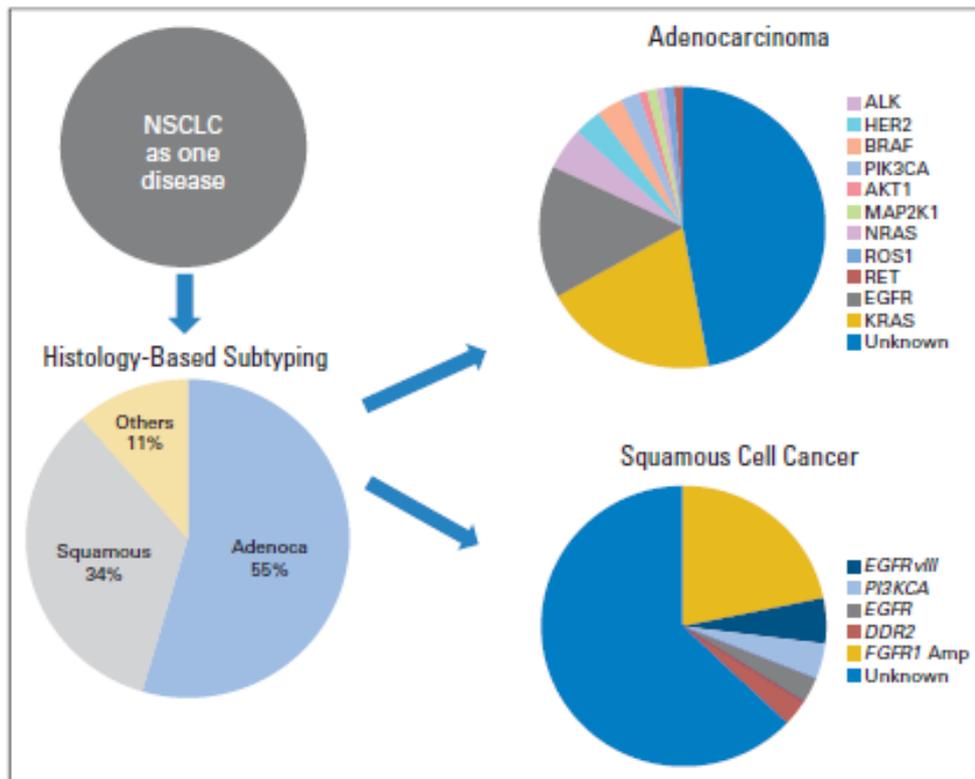
- pulmonales Blastom
Karzinoidtumor
- typisches Karzinoid
- atypisches Karzinoid
Speicheldrüsentumoren
- mukoepidermoides Karzinom
- adenoidzystisches Karzinom
- epithelial-mesenchymales Karzinom

Quelle: (36)

Molekularpathologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Neben der histopathologischen Zuordnung gewinnt die molekulare Charakterisierung des Tumorgewebes immer mehr an Bedeutung. Molekularpathologische Untersuchungen zeigen bei einer hohen Prozentzahl von Tumorproben so genannte onkogene Treibermutationen. Diese Mutationen beeinflussen in der Regel Kinasen, die an der Signaltransduktion beteiligt sind und deren Aktivität dadurch gegenüber gesunden Zellen erhöht ist, wodurch es zu einer Transformation der normalen Zelle in eine Tumorzelle kommt. Trotz der hohen genetischen Heterogenität und der hohen Anzahl an genetischen Veränderungen, die in einem Tumor vorkommen können, scheint das Tumorwachstum teilweise von einzelnen Onkogenen abhängig zu sein (37). Inzwischen sind zahlreiche numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen, Amplifikationen von Onkogenen, somatische Mutationen und die Bildung von Fusionsgenen mit onkogener Aktivität bekannt, die kausal mit der Entwicklung von Lungenkarzinomen in Zusammenhang stehen (38, 39). Dabei unterscheiden sich Art und Häufigkeit der nachgewiesenen Mutationen zwischen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom (39, 40). In Abbildung 4 sind die ungefähren Anteile von bekannten Mutationen bei NSCLC dargestellt.

Abbildung 4: Molekulare Ursachen bei NSCLC – Entwicklung der Typisierung von der Histologie zu molekularen Ursachen



Quelle: (41), adaptiert nach (39). Häufigkeitsangaben zu den onkogenen Treibermutationen finden sich in (39).

Die häufigsten Mutationen bei NSCLC finden sich bei etwa 25 - 30 % der Biopsate in den Genen KRAS (V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog), bei etwa 10 – 15% in EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), 2 – 3 % in BRAF (Isoform B der Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) sowie in etwa 3 – 5 % bei der Bildung von Fusionsgenvarianten der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), insbesondere EML4-ALK (42-44), siehe nachfolgende Abschnitte. Die verbleibenden ca. 50 % haben keine Mutationen oder Abweichungen vom Wildtyp oder entfallen auf andere bzw. bisher unbekannte Mutationen (44). Die Fortschritte im Verständnis der Tumorbiologie ermöglichen die Entwicklung von hochwirksamen, innovativen Therapien, die spezifisch diese aktivierten, onkogen wirkenden Kinasen inhibieren. Die meisten Therapien befinden sich derzeit noch in der klinischen Entwicklung.

Eine Mutation in KRAS geht mit einer primären Resistenz gegenüber einer Therapie mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren und gehäuft auch gegenüber konventionellen Chemotherapeutika einher; effektive zielgerichtete Therapieoptionen fehlen für diese molekulare Subgruppe derzeit noch (45).

Für Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC stehen mit den drei EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) Gefitinib, Erlotinib und Afatinib hochwirksame zielgerichtete Therapien zur Verfügung, so dass der Nachweis von EGFR-Mutationen beim NSCLC einen prädiktiven Marker von erheblicher klinischer Relevanz darstellt. Die mit Lungenkrebs assoziierten somatischen Mutationen, die im Bereich der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne von EGFR lokalisiert sind, resultieren in einem Funktionsgewinn der Tyrosinkinase und führen zu einer gestörten Apoptose und erhöhter Zellproliferation (45). Im Zusammenhang mit routinemäßiger Testung bezüglich des EGFR-Status sind die spezifischen EGFR-TKI bei Patienten mit EGFR-positivem NSCLC in der Erstlinientherapie fortgeschrittener Stadien bereits internationaler Therapiestandard gemäß Leitlinien (1, 3).

Das Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen kann somit als eigenständige molekulare Subentität angesehen werden. Dies spiegelt sich auch in den spezifischen Charakteristika dieser Patientenpopulation wider. Die Mutationen sind überproportional häufig in den Tumoren von Nichtrauchern zu finden, sie treten auch häufiger bei den Lungenkarzinomen von Frauen, bei Adenokarzinomen sowie in Tumoren von Patienten asiatischer Herkunft auf (46). Inzwischen konnte auch in einer großen US-amerikanischen Registerstudie generell gezeigt werden, dass Patienten mit einer onkogenen Treibermutation von einer spezifischen Tumorthherapie sehr deutlich bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren. Erhalten diese Patienten diese spezifische Therapie jedoch nicht, haben sie praktisch die gleiche Überlebenschance wie Patienten ohne Treibermutation, die auch keine spezifische Therapie erhielten (47). Ein solcher Nachweis ist anhand klinischer Studien sehr viel schwerer zu führen, da in der Regel Studien-Patienten nach einem Fortschreiten des Tumors von der Vergleichstherapie auf die neue, spezifische Therapieoption wechseln können und dies auch wahrnehmen („treatment switching“-Problematik). So konnte eine Meta-Analyse bezüglich EGFR-spezifischer Therapien keinen Überlebensvorteil für diese belegen, was hauptsächlich auf die switching-Problematik zurückgeführt wird (48).

ALK-Rearrangements

Im Tumorgewebe findet sich eine genetische Veränderung auf dem kurzen Arm von Chromosom 2 mit Bruchpunkten in den Genen für die „Anaplastische Lymphomkinase“ (ALK) und im Gen des häufigsten Fusionspartners „Echinoderm microtubule-associated protein-like 4“ (EML4) (49-51). Die Bruchpunkte im ALK-Gen sind weitgehend konstant, die Bruchpunkte im EML4-Gen hingegen variabel (52).

Das erste onkogene Fusionsgen der ALK wurde beim anaplastischen großzelligen Lymphom beschrieben (NPM-ALK). Der Fusion liegt hier ein chromosomales Rearrangement, eine sogenannte Translokation ((2;5)(p23;q35)) zugrunde (53). Je nach chromosomaler Lage des Gens des ALK-Fusionspartners spricht man entweder von einer Translokation (ursprüngliche Lage des Fusionsgens befindet sich auf einem anderen Chromosom) oder von Inversion (ursprüngliche Lage des Fusionsgens befindet sich auf demselben Chromosom). Seit dieser

ersten Beschreibung wurden zahlreiche weitere aktivierende Mutationen und Genrearrangements der ALK in unterschiedlichen Tumoren identifiziert (54). Bei NSCLC sind bisher sechs Fusionspartner beschrieben: Meist handelt es sich um EML4 sowie in Ausnahmefällen TRK-fused gene (TFG), Kinesin Family Member 5B (KIF5B), kinesin light chain 1 (KLC1), protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3 (PTPN3) und striatin (STRN) (52, 55). Die Fusion mit EML4 ist Folge einer Inversion auf dem kurzen Arm von Chromosom 2, wobei ein 3'-Ende des EML4-Gens mit einem 5'-Ende des ALK-Gens fusioniert. Es resultiert ein Fusionsprotein, dessen N-Terminus Teile von EML4 umfasst, während der C-Terminus die gesamte intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne der ALK enthält und sich unter Kontrolle des EML4 Promotors befindet (49, 56).

In den resultierenden, konstitutiv aktivierten Fusionsproteinen findet sich am C-terminalen Ende die komplette Tyrosinkinasedomäne der ALK, welche als onkogener Treiber das Tumorstadium stimuliert. Grundsätzlich können im Tumorgewebe die ALK-Fusionsgene bzw. Fusionsproteine mittels verschiedener Analyseverfahren detektiert werden. Etablierte Methoden mit jedoch unterschiedlichem Validierungsgrad und diagnostischen Charakteristika sind die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), die Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion von kodierender DNA (cDNA) sowie die Immunhistochemie (57-59). Als Goldstandard in der Diagnostik mit hoher Testsensitivität gilt derzeit die FISH-Diagnostik, die auch im Rahmen der in diesem Dossier einbezogenen klinischen Studien des pharmazeutischen Herstellers etabliert und durchgeführt wurde. Die FISH-Testung auf ALK-Fusionsgene ist ein validiertes Verfahren mit einer Testsensitivität von 100 % (60, 61). Bestimmte Antikörper-Färbesysteme sind als in vitro Diagnostika für den Nachweis von ALK mittels IHC in NSCLC-Gewebe von der FDA als Begleitdiagnostik für die Therapie von Crizotinib zugelassen und stellen eine Ergänzung bzw. mögliche Substitution zur aufwendigen FISH Diagnostik dar (62). In Deutschland bietet die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (QuiP) regelmäßig Ringversuche an, die der Qualitätssicherung der FISH-Methodik in einzelnen Laboren dienen. 2014 sind in Deutschland über 70 Institute für den Nachweis von ALK mittels in situ Hybridisierungsmethodik über Ringversuche zertifiziert worden (63).

Auch Patienten mit dieser molekularen Subentität des NSCLC, den ALK-Rearrangements, weisen spezifische Patientencharakteristika im Unterschied zu Patienten mit ALK-negativem NSCLC auf. Sie sind in der Regel jünger (51, 64-67) und häufiger Nicht- bzw. Leichtraucher (57, 64, 65, 67, 68) im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Fusionen der ALK werden darüber hinaus zu über 90 % in Adenokarzinomen identifiziert und kommen bei Plattenepithelkarzinomen nur äußerst selten vor (65).

„Natürlicher“ Verlauf der Erkrankung - Systemische Therapie in der palliativen Situation

Die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB/IV leitet sich aufgrund klinischer Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand des Patienten und einer zusätzlichen Differenzierung unterschiedlicher histologischer und genetischer Tumormarker ab. Im Folgenden werden die Therapieoptionen bei NSCLC ohne kurativen Ansatz kurz dargestellt. Grundlage ist die deutsche S3-Leitlinie (25). Aktuellere Erkenntnisse, die noch keinen Niederschlag in der S3-Leitlinie gefunden haben, werden ebenfalls dargestellt (1, 31) und als solche gekennzeichnet. Anzumerken ist, dass die Empfehlungen in den jeweiligen Leitlinien ausführlicher, auch unter Berücksichtigung von Sondersituationen, dargestellt und erläutert sind.

Das Therapieziel in diesen fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist auf eine Reduktion tumorbedingter Symptome sowie die Verlängerung der Überlebenszeit ausgerichtet; es besteht derzeit in der Regel keine Option zu einer kurativen Therapie (25).

Systemische Erstlinientherapie des nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms:

Als Standard wird in der Erstlinientherapie bei gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) eine platinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen (1, 3, 25, 31). Als Kombinationspartner stehen in Deutschland aufgrund des Zulassungsstatus Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Vindesin (Zytostatika der zweiten Generation) und Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed (Zytostatika der dritten Generation) zur Verfügung. Die Kombinationstherapie von Pemetrexed und Cisplatin weist beim Nicht-Plattenepithel NSCLC eine höhere Wirksamkeit und eine geringere Toxizität im Vergleich zu anderen platinbasierten Kombinationstherapien auf und ist der allgemein anerkannte Therapiestandard für die Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in der Erstlinientherapie. Eine nicht-platinhaltige Kombinationstherapie (bestehend aus zwei Zytostatika) oder eine Monochemotherapie sollte nur bei Vorliegen von Kontraindikationen auf die Platinkomponente erfolgen (1, 3).

Es liegen mehrere aktuelle, randomisierte und kontrollierte klinische Studien vor, die einen Vorteil für platinbasierte Kombinationstherapien bei Patienten mit einem ECOG-PS 2 in der Erstlinientherapie gegenüber Monotherapien bezüglich Tumoransprechen, Progression oder Gesamtüberleben zeigen (69-73). Die Ergebnisse dieser klinischen Studien werden durch eine aktuelle Meta-Analyse bestätigt (74). Neuere Evidenz unterstützt die Wahl einer platinbasierten Kombinationstherapie mit Pemetrexed für diese Patienten ausreichend, so dass die Platinkombinationstherapie auch für Patienten mit ECOG-PS 2 als aktueller Therapiestandard angesehen werden kann und auch in den neueren Leitlinien regelhaft empfohlen wird (1, 3).

Für die Platin-Komponente dieser Kombinationstherapie wird in Deutschland primär Cisplatin empfohlen, stattdessen kann in der individuellen Behandlungsentscheidung aber auch Carboplatin bevorzugt werden. Carboplatin zeigt im Vergleich zu Cisplatin ein günstigeres Toxizitätsprofil. In allen Leitlinien wird Carboplatin in der Kombinationstherapie genannt und nicht ausgeschlossen, jedoch besitzt Carboplatin in Deutschland keine Zulassung beim NSCLC. Es wird jedoch im Versorgungsalltag in Deutschland zahlreich eingesetzt (zwischen 40% (bei Patienten mit ECOG-PS 0) und 65% (bei Patienten mit ECOG-PS 2) aller platinbasierten Kombinationschemotherapien (75)) und ist beim NSCLC im Rahmen einer „Off-Label-Use“ Vereinbarung des G-BA im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin bei Patienten mit NSCLC verordnungsfähig (76). In einem Cochrane-Review erwies sich Cisplatin hinsichtlich der Wirksamkeit im Vergleich zu Carboplatin weitestgehend als vergleichbar (77).

Bei Vorliegen von aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors erfolgt die Behandlung mit Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib (1, 3). Beim Nicht-Plattenepithelkarzinom erfolgt die platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed oder unter besonderer Berücksichtigung von Kontraindikationen mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie. Bei Patienten mit einem NSCLC mit ALK-Translokation wird eine Therapie mit Crizotinib empfohlen (1, 3, 31).

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) kommt entweder eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder eine Monochemotherapie in Frage (1, 3, 74). Eine platinbasierte Kombinationschemotherapie sollte bei geeigneten Patienten mit ECOG-PS 2 berücksichtigt werden (3). Der G-BA führt hierzu in der Niederschrift zum Beratungsgespräch aus: „Der moderate Überlebensvorteil einer platinhaltigen Kombinationstherapie muss gegenüber dem höheren Risiko von schweren Nebenwirkungen vor dem Hintergrund der geringen Lebenserwartung in dieser Patientengruppe abgewogen werden.“(32).

Im Falle einer Krankheitsstabilisierung unter Erstlinienchemotherapie kann eine Erhaltungstherapie entsprechend der Histologie bzw. Genetik durchgeführt werden. Die Fortführung der Erhaltungstherapie ist dabei von dem Ansprechen der Erstlinientherapie, dem Auftreten von Toxizitäten, der Tumorprogression, dem ECOG-PS und der Behandlungspräferenz des Patienten abhängig (3). Eine Erhaltungstherapie kann dabei mit Pemetrexed erfolgen (*continuation maintenance* im Falle der Weiterbehandlung bzw. *switch maintenance* bei Wechsel von einem anderen Drittgenerationszytostatikum) (78, 79)). Außerdem kommt auch eine Erhaltungstherapie mit Erlotinib in Frage (*switch maintenance* (80)). Für Patienten mit vorwiegend nicht-plattenepitheliale Tumor besteht ebenfalls die Option zur Fortführung von Bevacizumab als Monotherapie (*continuation maintenance*) nach einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Bevacizumab (3, 81).

Der Stellenwert der systemischen Erstlinientherapie ist unbestritten und der Vorteil gegenüber "Best Supportive Care" mit signifikanter aber moderater Verlängerung der Überlebenszeit gilt als gesichert. Insgesamt ist allerdings festzustellen, dass die Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV sehr kurz ist und im Median bei 8 - 12 Monaten liegt (25).

Systemische Zweitlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms:

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und Tumorprogression sollte eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung erfolgen. Die Zweitlinientherapie orientiert sich am Allgemeinzustand des Patienten, an der Symptomatik der Erkrankung, an der Histologie und der Molekularbiologie.

Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sollten eine Therapie mit Pemetrexed, Docetaxel oder Erlotinib erhalten (1). Erlotinib ist ebenfalls bei Patienten mit unbekanntem EGFR-Status oder Wildtyp-EGFR eine Therapieoption (3). Patienten mit Adenokarzinom wird eine Kombinationschemotherapie von Nintedanib und Docetaxel empfohlen (1). Bei bekannter EGFR-Mutation sollte die Behandlung mit Gefitinib oder Afatinib durchgeführt werden, sofern vorher noch keine Behandlung mit einem EGFR TKI erfolgte. Bei Patienten mit einer ALK-Translokation sollte die Therapie mit Crizotinib durchgeführt werden (1, 3).

Zielpopulation: Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC mit einem ECOG-PS 0-2

Das NSCLC der Patienten aus der Zielpopulation des Wirkstoffs Crizotinib ist durch eine molekulare Unterform charakterisiert. Grundsätzlich ist der molekulardiagnostische Nachweis eines ALK-positiven NSCLC die Rationale für die Therapie mit Crizotinib. Die Zielpopulation für Crizotinib besteht entsprechend der Indikation aus allen Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die sich in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden (Stadium IIIB/IV). Eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass wegen ihres Allgemeinzustandes und ihrer Leistungsfähigkeit, nur Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0-2 geeignet sind. Diese Einschränkung wird von den aktuellen Leitlinien einheitlich so getroffen (1, 3, 31). Die Zielpopulation wird folglich auf die Patientenpopulation mit einem ECOG-PS 0 bis maximal 2 eingeschränkt. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der ebenfalls ausschließlich für Patienten mit ECOG-PS 0-2 eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat (32).

Mit der Identifizierung der onkogenen ALK-Fusionsproteine war der zweite molekular charakterisierte Tumortyp bei NSCLC bekannt, für den mit Crizotinib eine spezifische Therapie entwickelt und zugelassen wurde (neben den spezifischen Therapien bei EGFR-Mutationen). Damit stand für die Zielpopulation mit einem ALK-positiven NSCLC erstmals

eine innovative spezifische Therapie verfügbar, deren Wirksamkeit deutlich über die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten hinausging.

In zwei aktuellen Arbeiten, die auf den Daten von Patienten aus Deutschland beruhen, wird gezeigt, dass bei Patienten mit onkogenen Treibermutationen (EGFR-Mutationen und ALK-Rearrangements zusammengefasst) das Gesamtüberleben im Vergleich zu Standard-Chemotherapien deutlich und statistisch signifikant verbessert ist, wenn diese Patienten auch tatsächlich tumorspezifische Therapien erhalten (EGFR-TKI bzw. Crizotinib) (43). Auf die konkreten Ergebnisse dieser retrospektiven Kohortenstudie bezüglich Patienten mit ALK-positivem NSCLC wird anschließend im Abschnitt 3.2.2 noch einmal detailliert eingegangen. Eine Analyse der Daten von 33 klinischen Krebsregistern aus zehn Bundesländern zeigt einen generellen Überlebensvorteil spezifischer Tumortherapien beim fortgeschrittenen NSCLC im Stadium IV für Patienten mit Adenokarzinom (anhand von 1.211 Patienten mit gezielter Tumortherapie in der Analyse) im Vergleich zu konventioneller Chemo- und/oder Radiotherapie (7.220 Patienten in der Analyse) (8). Die Ergebnisse sind nur grafisch verfügbar, aber der ablesbare Unterschied in der medianen Überlebenszeit beträgt ca. 12 Monate zugunsten der spezifischen Tumortherapeutika (abgelesene mediane Überlebenszeiten: ca. 8 Monate mit Radio-/Chemotherapie vs. ca. 20 Monate bei spezifischer Tumortherapie).

In einer an 14 Zentren durchgeführten prospektiven Kohortenstudie in den USA (Rekrutierung 2009 bis 2012) wurden über 1000 Patienten mit einem Adenokarzinom im Stadium IV mit einem Performance Status von maximal 2 in die Testung auf 10 onkogene Treibermutationen eingeschlossen (47). Bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich bei den Patienten, die mindestens einen der 10 getesteten Treibermutationen aufwiesen, eine deutliche und statistisch signifikante Überlegenheit für die Patienten, die mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden konnten (n= 260 Patienten, mediane Überlebenszeit 3,5 Jahre ab Diagnose der metastasierten Erkrankung) im Vergleich zu der Teilgruppe dieser Patienten die keine zielgerichtete Therapie erhielten (n = 360, mediane Überlebenszeit 2,4 Jahre ab Diagnose der metastasierten Erkrankung). Das aus einem mittels Propensity-Scores adjustierten Modell geschätzte Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben betrug 0,69 (95%-Konfidenzintervall: (0,53 – 0,9); p-Wert = 0,006). Damit zeigt diese Studie den patientenrelevanten Zusatznutzen hinsichtlich einer statistisch signifikanten Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit mit einer Verlängerung von gut einem Jahr in der medianen Überlebenszeit für Patienten, die eine ihrer molekularpathologischen Tumorcharakteristika entsprechende zielgerichtete Tumortherapie erhielten (47).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Der therapeutische Bedarf von Lungenkarzinompatienten ist aufgrund der in Kapitel 3.2.1 dargestellten, schlechten Prognose der Erkrankung sehr hoch. Onkogene Varianten der ALK wurden erstmals 2007 beschrieben und können in etwa 3 - 5 % der NSCLC nachgewiesen werden (43, 44). Im Folgenden sind zunächst die verfügbaren Informationen zur Prognose des Patientenkollektivs mit ALK-positiven NSCLC zusammenfassend dargestellt und sodann Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IIIB/IV, die nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Generelle Charakteristika und Prognose von Patienten mit ALK-positivem NSCLC:

In mehreren retrospektiven Fall-Kontrollstudien mit kleiner Fallzahl wurde das molekulare Charakteristikum "ALK-positives NSCLC" im Hinblick auf Prognose und Ansprechen auf Standardtherapien untersucht. Wie im vorhergehenden Abschnitt bereits kurz ausgeführt, ist dabei zu beachten, dass per se das Kollektiv dieser Patienten nicht identisch mit dem allgemeinen Kollektiv der NSCLC-Patienten ist. Insbesondere sind die Patienten mit ALK-positiven NSCLC jünger, häufiger Nicht- oder Leichtraucher, haben häufiger ein Adenokarzinom und es sind auch etwas häufiger Frauen betroffen als im ALK-negativen Kollektiv (67).

Von daher ist nicht von vornherein klar, ob sich generell die Prognose von Patienten mit ALK-positivem NSCLC gegenüber der Population ohne dieses Merkmal unterscheidet und falls ja, ob es sich generell um eine bessere oder schlechtere Prognose handelt. Dies soll zunächst geklärt werden, ohne den Einfluss von Crizotinib einzubeziehen, d.h. an Patienten, die noch nicht mit Crizotinib behandelt worden sind. Die Fragestellung wurde in einem systematischen Review untersucht (82) und die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass in der Gesamtschau der verfügbaren Studien und Daten die Prognose der Patienten mit ALK-positivem NSCLC insgesamt vergleichbar zu Patienten mit ALK-negativem NSCLC ist. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens finden sich aber überwiegend Nachteile für das Kollektiv dieser Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Vergleich zu Patienten mit ALK-negativem NSCLC. Zu einem analogen Schluss kommt auch eine Publikation von Shaw et al. (83).

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten zunächst ableiten, dass die molekulare Subentität des ALK-positiven NSCLC keinen günstigen prädiktiven Faktor für

das Ansprechen zugelassener Chemotherapien darstellt. Der therapeutische Bedarf in der Subgruppe des ALK-positiven NSCLC ist daher (mindestens) genauso hoch wie bei der gesamten Patientenpopulation mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Aufgrund der geringen Häufigkeit des ALK-positiven NSCLC basieren die vorliegenden retrospektiven Analysen nur auf kleinen Fallzahlen. Die im Nutzendossier dargestellten Effektivitätsdaten von Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, sind jedoch nicht das Resultat einer besseren Prognose für diesen molekularen Subtyp.

Effektivität zugelassener Therapien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC:

In einem indirekten retrospektiven Vergleich (83) wurde unter anderem das Gesamtüberleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die nicht mit Crizotinib behandelt wurden (n = 36), mit dem Gesamtüberleben einer Kohorte von Patienten verglichen, deren Tumor für ALK-Fusionen und EGFR-Mutationen negativ war (n=253). Es ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied beim medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten im Vergleich zu 15 Monaten (HR=0,77; p=0,244). Aufgrund von statistisch signifikanten Gruppenunterschieden bei den Patientencharakteristika Alter, Raucherstatus und Histologie erfolgte dann zusätzlich eine Stratifizierung nach Alter und Nie- bzw. Leichtraucherstatus. Hier ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben von Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC (n=24) von im Median 20 Monaten im Vergleich zu 24 Monaten bei NSCLC-Patienten ohne ALK-Fusion bzw. EGFR-Mutation (n=52) (HR=1,01; p=0,978). Hierbei ist der Hinweis wichtig, dass in dieser Stichprobe die medianen Überlebenszeiten seit Erstdiagnose dargestellt sind und nicht (wie für klinische Prüfungen üblich) pro Therapielinie.

Diese Angaben zu den relativen medianen Überlebenszeiten sowie das HR lassen auch bei dieser Analyse darauf schließen, dass Patienten mit NSCLC aufgrund des Vorliegens einer ALK-Fusion keine bessere Prognose unter Standardchemotherapie haben (83). In derselben Arbeit wurden Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib bzw. Standard-Zweitlinientherapie behandelt wurden, in Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben verglichen. Das Gesamtüberleben von NSCLC-Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die in der zweiten oder dritten Linie mit Crizotinib behandelt wurden, war im Vergleich zu Crizotinib-naiven Patienten signifikant verlängert (1-Jahres-Überleben 70 % vs. 44 %, und 2-Jahres-Überleben 55 % vs. 12 %, HR=0,36; 95%-KI: 0,17 - 0,75; p=0,004). Bemerkenswert ist hier die 2-Jahres-Überlebensrate von 55 % ab Beginn der Crizotinib-Therapie in einem vorbehandelten Patientenkollektiv (83).

Dieses Ergebnis wird durch eine weitere retrospektive Kohortenstudie bestätigt, die auf deutschen Daten aus dem Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs beruht. Im Rahmen dieses Klinik-Zusammenschlusses werden seit 2009 Daten von Kliniken und Onkologen überwiegend aus NRW aber auch aus ganz Deutschland gesammelt. Die Pathologie an der

Uniklinik Köln übernimmt dabei zentral die genetische Analyse des Tumorgewebes und erarbeitet zusammen mit den spezialisierten Onkologen für jeden Patienten eine Empfehlung zu verfügbaren Medikamenten oder laufenden klinischen Studien (84). Im März 2013 waren Daten zu 5.145 Patienten verfügbar, von denen bis dahin 3.863 auf Mutationen bzw. genetische Veränderungen getestet worden waren. Unter Berücksichtigung der Größe des Einzugsgebietes wurden damit für diese Analysen ca. 60 - 70% der NSCLC-Patienten des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen erfasst (43). In einer speziellen Analyse wurde vergleichend das Überleben von Patienten mit ALK-positivem NSCLC analysiert, die Crizotinib oder eine Standard-Chemotherapie erhielten. Dabei wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei den 17 Patienten mit ALK-positivem NSCLC gefunden, die Crizotinib erhielten (23 Monate vs. 11 Monate für 27 Patienten unter Standard-Chemotherapie, HR=0,24; 95%-KI: 0,07 - 0,74; p=0,024) (43). Es zeigt sich somit ein deutlicher Vorteil für die Therapie mit Crizotinib bezüglich des Gesamtüberlebens basierend auf diesen beiden Kohortenstudien. Die Schwierigkeiten, diesen Effekt auch in der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie für Crizotinib zu zeigen, sind bekannt und beruhen weitestgehend darauf, dass ein sehr hoher Prozentsatz an Patienten nach dem Erreichen des primären Studienendpunktes (Tumorprogression) auf Crizotinib wechselte (treatment switching). Dies wird ausführlich in Modul 4A beschrieben und diskutiert.

Crizotinib ist der erste selektive ATP-kompetitive Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) und ihrer onkogenen Varianten. Zur Zielpopulation für Crizotinib gehören alle erwachsenen Patienten, die an einem ALK-positiven NSCLC erkrankt sind und sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (IIIB und IV) befinden und einen ECOG-PS 0-2 aufweisen.

Im Mai 2015 wurde Ceritinib, ebenfalls ein ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor, und damit das zweite spezifische Therapeutikum für die Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC zugelassen. Die Indikation besteht für solche Patienten, die bereits eine Vortherapie mit Crizotinib erhalten haben, also nicht in der Erstlinientherapie (85).

Auf der Basis von positiven, vorläufigen Effektivitätsdaten aus einarmigen Phase II-Studien wurde Crizotinib in den USA zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen, deren Tumoren mit einem von der FDA zugelassenen Test als ALK-positiv getestet wurden. Die Zulassung erfolgte am 26.08.2011 und ist im Gegensatz zur bisherigen Zulassung in Europa nicht auf vorbehandelte Patienten beschränkt. Die Zulassung wurde aufgrund von Interimsanalysen aus zwei einarmigen Phase-II-Studien im sogenannten „accelerated approval“-Verfahren erteilt. Am 20.11.2013 erfolgte die reguläre Zulassung („regular approval“) durch die FDA für die unveränderte Indikation. Diese wurde auf der Basis der positiven Ergebnisse primär bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Tumoransprechens (overall response rate, ORR) basierend auf der Interimsanalyse der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie PROFILE 1007 ausgesprochen. Bezüglich

PFS und ORR sind dies bereits die finalen Studienergebnisse der Studie PROFILE 1007, da lediglich die Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben noch nicht vollzählig waren.

Die Europäische Kommission hatte 2012 für Crizotinib eine bedingte Zulassung („conditional approval“) für Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem ALK-positiven NSCLC erteilt und somit bestätigt, dass Crizotinib geeignet ist, die bislang bestehende Versorgungslücke zu schließen. Zugleich wird dadurch bestätigt, dass der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit von Crizotinib für Patienten mit dieser lebensbedrohlichen Erkrankung mit sich bringt, das Risiko aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegt (86).

Crizotinib hat für das Anwendungsgebiet *vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC* bereits die Nutzenbewertung durchlaufen und ihm wurde vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Standardchemotherapie anerkannt (87).

Aufgrund der in Europa ausgesprochenen Indikationserweiterung (88) bezieht sich die Zielpopulation in diesem Dossier auf Patienten, die noch nicht systemisch vorbehandelt sind. Eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass wegen ihres Allgemeinzustandes und ihrer Leistungsfähigkeit, nur Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0-2 geeignet sind. Diese Einschränkung wird von den aktuellen Leitlinien einheitlich so getroffen (1, 3, 31). Die Zielpopulation wird folglich auf die Patientenpopulation mit einem ECOG-PS 0 bis maximal 2 eingeschränkt.

Hervorzuheben ist, dass Crizotinib bei gesichertem ALK-positiven Lungenkarzinom inzwischen in vielen Ländern weltweit zugelassen ist und in anerkannten aktuellen Leitlinien explizit zur Therapie des ALK-positiven NSCLC empfohlen wird (1, 3, 31). In Übereinstimmung damit wird in der aktuellen internationalen Leitlinie des College of American Pathologists, der International Association for the Study of Lung Cancer und der Association for Molecular Pathology (2, 89) die routinemäßige standardisierte Testung auf das Vorhandensein von EGFR-Mutationen oder ALK-Rearrangements bei allen Patienten mit Lungenkarzinom empfohlen, sofern zumindest eine Nichtplattene epithel-Karzinom-Komponente vorliegt. Diese Routinetestung dient der frühzeitigen Auswahl für mögliche EGFR- oder ALK-spezifische Therapien (2). Dies ist ebenfalls Ausweis des hohen Stellenwertes der den tumorspezifischen Therapieoptionen, speziell hier Crizotinib zur Therapie des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, bereits eingeräumt wird, weil damit Patienten höher wirksame Therapien mit gut handhabbarem Sicherheitsprofil erhalten können, was zu einer Verbesserung der Lebenserwartung, der Symptomatik und Lebensqualität führt (90).

Details zum Nachweis des Zusatznutzens und ausführliche Darstellung der Daten der Zulassungsstudie PROFILE 1014 (A8081014) für das hier dargestellte Anwendungsgebiet A folgen in Modul 4A.

Durch die in Modul 4A dargestellten Studienergebnisse der laufenden Phase-III-Studie PROFILE 1014 (aktuell verfügbare Interimsanalyse mit dem Datenschnitt vom 30.11.2013) wird die Effektivität von Crizotinib im Vergleich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed in der Erstlinientherapie bei ALK-positiven NSCLC im direkten Vergleich bestätigt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist diese Studie noch nicht beendet, da die Nachbeobachtung bezüglich des Gesamtüberlebens noch nicht abgeschlossen ist. Die zuvor genannte Interimsanalyse, auf der die derzeitigen Analysen zum Nachweis des Zusatznutzens in Modul 4A beruhen, bezieht sich auf die geplante vollständige Analyse der Daten bis zum Erreichen der erforderlichen Ereigniszahl bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS), was der primäre Endpunkt der Studie war. Zusätzliche Informationen zur Studie PROFILE 1014, die über den gegenwärtig verfügbaren Datenstand der Interimsanalyse hinausgehen, werden planmäßig erst dann vorliegen, wenn die erforderliche Anzahl an Ereignissen bezüglich des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben aufgetreten sind. Danach werden validierte Ergebnisse in Form eines abschließenden Clinical Study Report lt. ICH vorgelegt werden.

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

Während allgemeine Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität bei Lungenkarzinom - speziell auch für Deutschland - vorliegen, sind detailliertere epidemiologische Informationen zu histologischen Untergruppen, genetischen Subformen des Lungenkarzinoms, zu den Krankheitsstadien und ggfs. weiteren Patientencharakteristika bei Erstdiagnose und im Krankheitsverlauf sowie zur Therapie der Krebserkrankung schwer oder gar nicht zugänglich, häufig nicht aktuell genug oder nur mit fraglicher Repräsentativität für Deutschland verfügbar.

Für die Indikationserweiterung (vorliegendes Anwendungsgebiet A von Crizotinib) ist es jedoch gelungen, die Herleitung überwiegend auf Daten aus Deutschland aufzubauen und –

wo zutreffend und sinnvoll – diese durch Daten aus europäischen Ländern mit weitgehend vergleichbarer Situation zu ergänzen. Trotzdem stützt sich die nachfolgende Beschreibung der epidemiologischen Datenlage für die Zielpopulation auf unterschiedliche Quellen, da alle erforderlichen Detailinformationen nicht einer einzigen Quelle zu entnehmen sind. Alle Quellen werden im Folgenden genannt und die Vorgehensweise zur Ermittlung der Datenlage wird beschrieben, so dass die Grundlage für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation transparent und nachvollziehbar ist.

Überblick über die Schritte zur Herleitung der geforderten Angaben entsprechend der Zielpopulation:

Im ersten Abschnitt ist zusammengestellt, was über Prävalenz und Inzidenz bezüglich des Lungenkarzinoms in der Bundesrepublik Deutschland an relevanten Informationen vorhanden ist. Dabei werden auch Aussagen zur Alters- und Geschlechtsspezifität und zu Trends für die kommenden 5 Jahre getroffen.

Danach werden anhand der folgenden Teilschritte die Informationen zu den spezifischen epidemiologischen Kenngrößen dargestellt, die im Zusammenhang mit der genauen Indikation für Crizotinib (Anwendungsgebiet A) relevant sind.

In der Zusammenschau dieser Kenngrößen wird abschließend (Abschnitt 3.2.4) die Angabe der absoluten Anzahl von Patienten in der Zielpopulation möglich.

Da die einzelnen epidemiologischen Kenngrößen und deren Ableitung relativ komplex ist und die dazu notwendigen Schritte einer fachlichen Hierarchie der Ableitung folgen müssen, wird hier zunächst ein kursorischer „Leitfaden“ der Schritte aufgezeigt:

- a) Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland**
- b) Anteil der Patienten aus a) mit NSCLC**
- c) Anteil der Patienten aus b) im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (IIIB oder IV)**
- d) Anteil der Patienten aus c), deren NSCLC ALK-positiv ist**
- e) Anteil der Patienten aus d), die einen ECOG PS 0-2 aufweisen**
- f) Anteil der Patienten aus e), die gesetzlich krankenversichert sind.**

Diese Schritte werden nachfolgend dargestellt und die notwendigen Kenngrößen abgeleitet.

a) Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Nach der neuesten verfügbaren Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts, RKI, (Zentrum für Krebsregisterdaten) aus dem Jahr 2013 ist das Lungenkarzinom (klassifiziert durch ICD-10 C33 "Bösartige Neubildung der Trachea" und C34 "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge") bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung. Aktuelle Daten zur bundesweiten Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland liegen für die Jahre 2009 und 2010 vor ((4), siehe Tabelle 3-5). Im Jahr 2009 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 35.500 und für Frauen bei 16.550, für beide Geschlechter zusammen bei 52.050. Im Jahr 2010 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 35.040 und für Frauen bei 17.030, für beide Geschlechter zusammen bei 52.070. Für das Jahr 2014 wird eine Inzidenz für das Lungenkarzinom bei den Männern von 36.000 Erkrankten und bei den Frauen von 19.600 Erkrankten prognostiziert; das entspricht insgesamt 55.600 neu erkrankten Patienten im Jahr 2014 (4).

Die chronologisch letzte Angabe des RKI aus dem Jahr 2010 wird als Untergrenze für die Anzahl inzidenter Patienten mit Lungenkarzinom und die Prognose für 2014 (als aktuelle und letzte verfügbare Vorhersage des RKI) wird als Obergrenze für eine Spannweite der Inzidenz verwendet. Für alle weiteren Herleitungsschritte zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird im Sinne eines konservativen Ansatzes die obere Grenze dieser Spannweite für die Anzahl inzidenter Patienten verwendet (d.h. der Wert der letzten RKI-Prognose für 2014), um einen Maximalwert für die Anzahl der GKV-Patienten abzuschätzen.

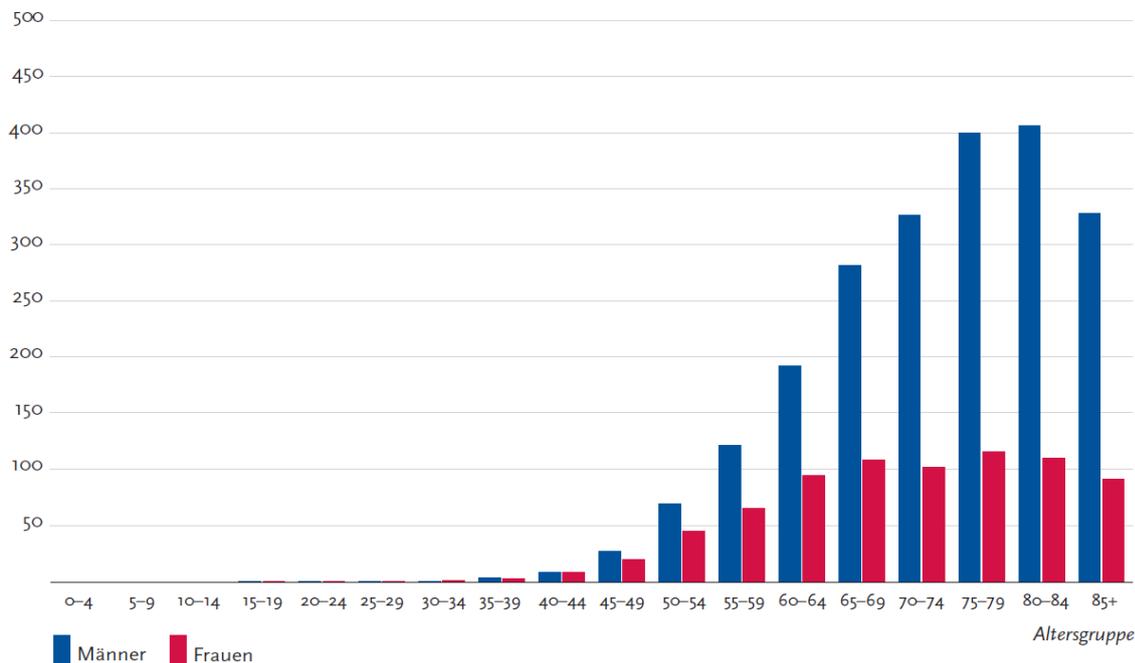
Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34)

	Inzidenz 2009		Inzidenz 2010		Inzidenz 2014 (Prognose)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Lungenkarzinom ICD-10 C33-34	35.500	16.550	35.040	17.030	36.000	19.600
Gesamt	52.050		52.070		55.600	
Spannweite der Inzidenz			52.070 – 55.600			

Quelle: (4)

Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms lag 2010 bei 70 Jahren für Männer und bei 68 Jahren für Frauen. Die altersspezifischen Neuerkrankungsraten sind in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2009-2010



Quelle: (4)

Wird die Zahl der Neuerkrankungen über die letzten Jahre altersstandardisiert betrachtet, so ist eine abnehmende Tendenz bei den Männern und eine ansteigende Tendenz bei den Frauen zu verzeichnen, was durch ein verändertes Rauchverhalten mit Zunahme des Rauchens bei den Frauen erklärt werden kann. Obwohl die altersstandardisierte Inzidenz bei den Männern in den letzten Jahren tendenziell leicht abnahm, stieg jedoch die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland leicht an.

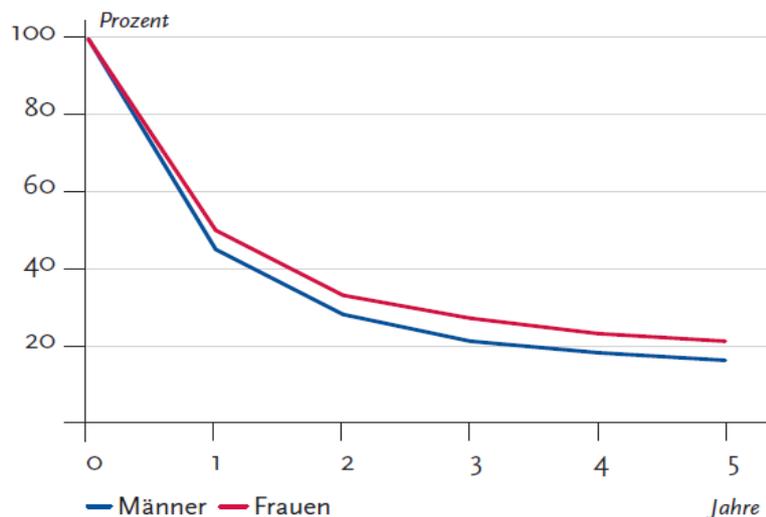
Es sei bereits hier darauf hingewiesen, dass für die Zielpopulation nur inzidente erwachsene Patienten in Betracht kommen. Aus der altersspezifischen Inzidenz wird jedoch deutlich, dass inzidente Patienten, die jünger sind als 18 Jahre, in so geringer Zahl vorkommen, dass diese Anzahl vernachlässigt werden kann (siehe Abbildung 5). Es wird daher für die Ableitung der Größe der Zielpopulation mit allen Patienten gerechnet und somit eine geringfügig konservative (d.h. die tatsächliche Größe der Zielpopulation gering überschätzende) Angabe abgeleitet. Dieses Vorgehen wirkt sich in diesem geringfügig konservativen Sinne auf alle weiteren Berechnungsschritte aus, wird jedoch für die folgenden nicht immer noch einmal zusätzlich erwähnt.

Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation wird also die Anzahl der inzidenten Patienten (Prognose für 2014) verwendet, wie sie in

Tabelle 3-5 angegeben ist (4).

In Abbildung 6 sind des Weiteren die relativen Überlebensraten (für die ersten 5 Jahre nach Diagnose) für die Diagnosejahrgänge 2009 und 2010 getrennt nach Geschlecht dargestellt.

Abbildung 6: Relative Überlebensraten bis 5 Jahre nach Diagnose (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2009-2010



Quelle: (4)

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Aktuelle Daten zur bundesweiten 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland liegen vom Robert-Koch-Institut für die Jahre 2009 und 2010 vor (4), eine Prognose für das Jahr 2012 wird abgegeben (91). Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hier die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor neu an Lungenkarzinom erkrankt waren. Im Jahr 2009 betrug diese Prävalenz bei Männern $n = 49.200$ und bei Frauen $n = 26.200$, für beide Geschlechter zusammen also $n = 75.400$. Im Jahr 2010 lag die 5-Jahres-Prävalenz für Männer bei $n = 49.000$ und für Frauen bei $n = 27.100$; für beide Geschlechter zusammen also bei $n = 76.100$. Für das Jahr 2012 wird eine 5-Jahres-Prävalenz bei den Männern von $n = 38.600$ und bei den Frauen von $n = 22.900$ prognostiziert; das entspricht insgesamt $n = 61.500$ Patienten (91). Die Daten sind in Tabelle 3-6 zusammengestellt.

Es fällt hier eine starke Diskrepanz der vom RKI berichteten Zahlen zwischen den beiden Berichtsbänden 2012 und 2013 auf (Unterschied in der 5-Jahres-Prävalenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Berichtsjahren von ca. 10.000 bei Männern und ca. 5.000 bei Frauen). Für die Jahre 2007 und 2008 stimmen die berichteten 5-Jahres-Prävalenzen für beide Geschlechter jedoch gut mit der Prognose für 2012 überein (91).

Diese Diskrepanz könnte durch einen Wechsel der Methodik begründet sein: die Prognose für 2012 wird aus dem Berichtsband 2012 und den darin für 2007 und 2008 angegebenen, niedrigeren 5-Jahres-Prävalenzen abgeleitet. Deshalb fällt die Prognose niedriger aus. Im Berichtsband 2013 (der die Prävalenzen der Jahre 2009 und 2010 angibt) wird jedoch keine Prognose abgeleitet. Konsultiert man jedoch direkt die verlinkte Internet-Seite des Zentrums für Krebsregisterdaten und führt dort eine Datenbankabfrage durch, so ergeben sich von 2004 durchgehend bis 2010 die höheren 5-Jahres-Prävalenzen entsprechend den für 2009 und 2010 angegebenen (92). Insofern sind also die Angaben aus dem Jahr 2010 derzeit als die plausibelsten für die 5-Jahres-Prävalenz zu interpretieren.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34)

	5-Jahres-Prävalenz 2009		5-Jahres-Prävalenz 2010		5-Jahres-Prävalenz 2012 (Prognose)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Lungenkarzinom ICD-10 C33-34	49.200	26.200	49.000	27.100	38.600	22.900
Gesamt	75.400		76.100		61.500	
Spannweite der 5-Jahres- Prävalenz	Untere Grenze 69.282		Realistischer Schätzwert 76.100		Obere Grenze 80.327	

Quelle: (4, 91, 93)

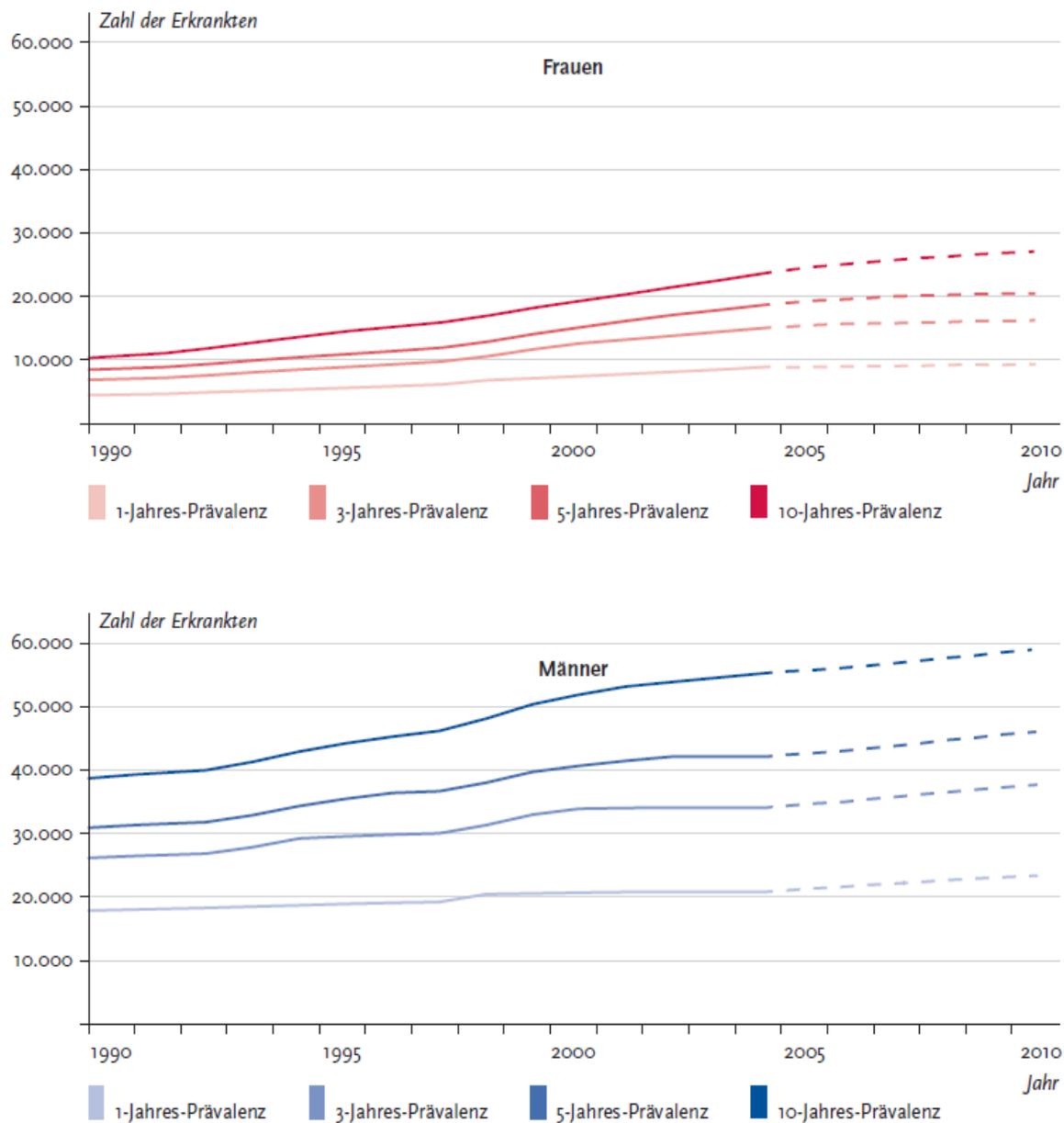
Als Schätzwert für die 5-Jahres-Prävalenz werden 76.100 Patienten als realistischer Wert angenommen. Für die Angabe einer Spannweite für die 5-Jahres-Prävalenz wird zusätzlich eine Quelle einer kürzlich erfolgten Nutzenbewertung im Indikationsgebiet Lungenkarzinom herangezogen (93). Dort wird nach eigenen Berechnungen für das Jahr 2015 eine Spannweite von 69.282 bis 80.327 Patienten für die 5-Jahres Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland hergeleitet (93).

Eine weitere Berechnung der Größe der Zielpopulation auf Basis der Prävalenz erfolgt nicht, da aufgrund der 2012 erteilten Zulassung von Crizotinib mit ALK-positivem NSCLC für vorbehandelte Patienten davon auszugehen ist, dass seither ein Großteil der (prävalenten) Patienten bereits mit Crizotinib behandelt wurde oder wird und daher für die Erstlinienbehandlung de facto nur inzidente Patienten in Frage kommen.

Die Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2010 "Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010" enthält Daten zur 1-, 3-, 5-, und 10-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms, Stand 2004, getrennt nach Geschlecht (94). Die grafischen Abbildungen verdeutlichen die insgesamt zunehmende Tendenz für Männer und Frauen bei der 1-, 3-, 5-, und 10-Jahres-Prävalenz (

Abbildung 7).

Abbildung 7: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen nach Geschlecht, Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C33, 34



Quelle: (94)

Die 1-Jahres-Prävalenz wird im Jahr 2004 für Männer mit insgesamt $n = 20.800$ Erkrankten und für Frauen mit $n = 8.800$ Erkrankten angegeben. Hervorzuheben ist hierbei, dass die 1-Jahres-Prävalenz von Patienten mit Lungenkarzinom niedriger als die Anzahl der Neuerkrankungen ist, was durch die hohe Letalität innerhalb eines Jahres erklärt werden kann.

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

Für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33, 34) stehen für die Jahre 2007 und 2008 über das Robert-Koch-Institut die aktuellen Daten zu den rohen Erkrankungsrate je 100.000 Einwohner zur Verfügung (4). Die rohe Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner lag 2009 bei Männern bei 88,5 und bei Frauen bei 39,6. 2010 lag diese rohe Erkrankungsrate bei den Männern bei 87,4 und bei Frauen bei 40,9. Die Prognose der rohen Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2014 wird mit 90,6 bei Männern und 47,6 bei Frauen angegeben (4).

Auf Basis der vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten Daten wird im Folgenden die Inzidenz der Erkrankung für die kommenden 5 Jahre geschätzt (4). Für die Männer wurde dafür eine konstante Inzidenz von 87,4/100.000 Einwohner angenommen, wie sie für das Jahr 2010 ermittelt wurde. Es ist hierbei nicht auszuschließen, dass die Inzidenzrate für das Lungenkarzinom in Deutschland bei den Männern leicht zurückgeht. Vereinfachend (hier jedoch konservativ im Sinne einer möglichen Überschätzung des Wertes im Vergleich zu den tatsächlich eintretenden Neuerkrankungen) wurde für die Berechnung der Anzahl der Erstdiagnosen für die Jahre 2015 - 2019 angenommen, dass die durch das RKI angegebene Rate für Männer konstant bleibt. Für die Frauen wurde wegen der erkennbaren Trends der vergangenen Jahre die Prognose des RKI für das 2014 als konstant angenommen, um ebenfalls eine konservativ-überschätzende Angabe zu erhalten (die Prognose für 2014 liegt deutlich über dem tatsächlichen Wert für 2010). Diese lineare Extrapolation stellt jedoch ebenfalls eine vereinfachende Schätzung dar.

Die Berechnung der Anzahl der Neuerkrankungen in den kommenden 5 Jahren (siehe Tabelle 3-7) stützt sich auf die aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W1), die nach Auskunft des Statistischen Bundesamtes auch Grundlage für deren prognostische Berechnungen waren (95).

Tabelle 3-7: Angaben zur Anzahl der Erstdiagnosen für das Lungenkarzinom in Deutschland

Jahr	Anzahl der Erstdiagnosen (Männer)	Erstdiagnose/ 100.000 Einwohner (Männer)	Anzahl der Erstdiagnosen (Frauen)	Erstdiagnose/ 100.000 Einwohner (Frauen)
2010*	35.040	87,4	17.030	40,9
2014* (Prognose RKI)	36.000	90,6	19.600	47,6
2015	34.664	87,4	19.569	47,6
2016	34.603	87,4	19.528	47,6
2017	34.538	87,4	19.486	47,6

2018	34.467	87,4	19.442	47,6
2019	34.393	87,4	19.398	47,6

* publizierte Daten zur Inzidenz nach: (4)

b) Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Der Anteil aller Patienten mit Lungenkarzinom, der zu der histologischen Untergruppe des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gehört, kann aus drei Quellen abgeleitet werden, die auf den Daten deutscher Krebsregister beruhen. Die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. beruht auf den Informationen aus 33 klinischen Registern aus zehn Bundesländern. Hier wurden insgesamt im Zeitraum 2002 bis 2011 allein von Patienten mit Lungenkarzinom über 180.000 Datensätze zusammengeführt (8). Damit besitzt diese Quelle eine hohe Repräsentativität und Verlässlichkeit. In einem Vortrag auf dem Deutschen Krebskongress 2014 wurden aggregierte Daten zum Lungenkarzinom präsentiert, auf diese Präsentation bezieht sich auch die abgeleitete Aussage zum Anteil des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (8). Der Wert wurde aus der Darstellung des Gesamtüberlebens für Subgruppen nach der Histologie ermittelt. In diese Analyse gingen 157.704 Patienten ein und der Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom konnte mit 82,03 % ermittelt werden.

Beim Deutschen Krebskongress 2012 wurde basierend auf den damals aktuellen aggregierten Daten ebenfalls zum Lungenkarzinom publiziert (96). Aus der analogen Darstellung des Gesamtüberlebens nach Histologie konnte ein Anteil von Patienten mit NSCLC von 79,71 % ermittelt werden.

Aus Analysen der Daten des Münchner Tumorregisters, die sich per Stichtag des Standes der Datenbank (30.12.2014) bzw. des dazugehörigen Erstellungsdatums des aktuellen Berichts (13.05.2014) für die Diagnosejahre 1988 bis 2012 auf 22.195 Patienten mit NSCLC beziehen, wovon 12.922 Patienten in die Analyse einfließen (7), ergibt sich ein Anteil der Patienten mit NSCLC an allen Patienten mit Lungenkarzinom von 79,34 % (7, 97).

Die Angaben des Anteils von NSCLC aus Deutschland sind – wie gezeigt - weitgehend homogen und besitzen dadurch eine hohe Relevanz und Verlässlichkeit. Dem Prinzip einer konservativen Abschätzung folgend, wird für den Anteil der NSCLC-Patienten an allen Lungenkrebs-Neuerkrankungen die höchste Angabe von 82 % ausgewählt, die aus den Datensätzen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (8) abgeleitet wurde.

c) Anteil der Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (IIIB oder IV)

Ein fortgeschrittenes Stadium der Krebserkrankung ist ein weiteres Kriterium, das entsprechend der Zulassung Voraussetzung für die Gabe von Crizotinib ist. Ein

fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung impliziert hier, dass ein kurativer Ansatz in der Therapie nicht mehr möglich ist. Dies betrifft grundsätzlich alle Patienten im Stadium IV. Außerdem auch einen Teil der Patienten im Stadium IIIB – jedoch ist für diese Patientengruppe zu beachten, welche Stadieneinteilung herangezogen wird. Nach neueren Definitionen (UICC 7. Auflage, die auch in (25) herangezogen wird) kann davon ausgegangen werden, dass grundsätzlich ein hoher Anteil an Patienten im Stadium IIIB nicht mehr kurativ therapierbar ist. Einem konservativen Ansatz folgend, werden für die Ableitung der Patientenzahl der Zielpopulation jedoch auch die Patienten des Stadiums IIIB mit subsumiert, die noch kurativ behandelbar sind. Die abzuleitende Patientenzahl der Zielpopulation wird dadurch überschätzt, jedoch wird diese Überschätzung als gering eingeschätzt und die Auswirkung auf die Größe der Zielpopulation ist ohnehin weiter reduziert, da in den folgenden Schritten weitere Selektionen der Gesamtpopulation angewandt werden müssen. Die Annahme führt also insgesamt zu geringer Unsicherheit und – wie ausgeführt – zu einer tendenziellen Überschätzung der Größe der Zielpopulation.

Der konkret für Deutschland relevante Anteil aller Patienten mit NSCLC, die sich jeweils bei Registrierung (in den beteiligten Krebsregistern bzw. einer Kohortenstudie) in den Stadien IIIB oder IV befanden, kann aus zwei Quellen abgeleitet werden, die auf Daten aus Deutschland beruhen (8, 98). Auf diese wird anschließend detailliert eingegangen.

Darüber hinaus hat das „Klinische Tumorregister Lungenkarzinom (TLK)“ eine Interimsanalyse (Datenstand 31.01.2014) vorgenommen, die u.a. Aussagen zur Stadienverteilung beim NSCLC beinhaltet (99). Dieses Register sammelt seit 2010 systematisch Daten von bisher 2505 Patienten, die bei niedergelassenen Onkologen wegen ihres Lungenkarzinoms versorgt werden. Es werden durch die Mitwirkung von bisher 110 Zentren die Angaben aus ca. 60% der niedergelassenen hämatologisch/onkologischen Schwerpunktpraxen Deutschlands erfasst. Die Patienten-Daten werden von der Erstvorstellung über drei Jahre hinweg bzw. bis zum Tod erfasst. Damit liegt mit diesem Tumorregister eine weitere, große Informationsbasis über klinisch-epidemiologische Daten zum Lungenkarzinom für Deutschland vor. Für die in diesem Herleitungsschritt c) diskutierte Fragestellung der Stadienverteilung wird diese jedoch nicht herangezogen, da davon auszugehen ist, dass die Stadienverteilung bei ausschließlicher Berücksichtigung von niedergelassenen Onkologen bzw. Hämato-Onkologen nicht repräsentativ für das Gesamtkollektiv der NSCLC-Patienten ist. Vielmehr ist hier von einer deutlichen Verzerrung zu hohen Stadien auszugehen, da Patienten in niedrigeren Stadien, die u.a. chirurgisch behandelt werden können, hier unterrepräsentiert sind. Für die Ableitung der Verteilung des ECOG-PS (Herleitungsschritt e)), sind diese Daten jedoch eine sehr umfassende und auch repräsentative Quelle. Für diesen Zweck werden sie deshalb im weiteren Verlauf der Ableitung der Patientenzahlen verwendet.

Die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. hat in einem Vortrag auf dem Deutschen Krebskongress 2014 aggregierte Daten (Beschreibung der Erhebungsmodalitäten

bereits Eingangs unter Herleitungsschritt b) weiter oben) zum Lungenkarzinom präsentiert (8). Auf diese Präsentation beziehen sich auch die im Folgenden abgeleiteten Aussagen zum Anteil der Patienten in den Stadien IIIB oder IV an allen NSCLC-Patienten. Bezogen auf 129.364 Patienten mit NSCLC wurden in den Datensätzen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (8) 10.990 Patienten im Stadium IIIB (8,47 % aller NSCLC) und 65.026 im Stadium IV (50,12 % aller NSCLC) ausgewiesen. Damit ergibt sich der gesuchte Anteil von Patienten in den Stadien IIIB oder IV an allen NSCLC-Patienten aus dieser repräsentativen deutschen Datenbasis von 58,6 %.

In einer weiteren Arbeit wurden in einer prospektiven Kohortenstudie alle inzidenten Patienten mit NSCLC, die sich im Zeitraum von 15 Monaten (2009 bis 2010) in einem großen Klinikum in Berlin vorstellten, bezüglich ihres EGFR- und KRAS-Status analysiert (98). Von den 732 Patienten in der Kohorte befanden sich 51,8 % in den Stadien IIIB bzw. IV (11,2 % im Stadium IIIB und 40,6 % im Stadium IV) (98).

Beide Quellen weisen trotz der sehr unterschiedlichen Basis und Methodik eine gute Übereinstimmung der abgeleiteten Rate der Patienten im Stadium IIIB/IV auf. Wegen der deutlich höheren Repräsentativität und größeren Datenbasis werden hierfür die Ergebnisse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. herangezogen. Dies ist außerdem der größere Prozentsatz beider Quellen, so dass hier allenfalls erneut ein konservativer Standpunkt für die Abschätzung der Zielpopulationsgröße eingenommen wird. Für die weitere Berechnung geht also der Anteil von 58,6 % aller NSCLC-Patienten in den Stadien IIIB oder IV ein.

d) Anteil der Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Die Zielpopulation wird des Weiteren dadurch charakterisiert, dass das NSCLC nach der Durchführung einer molekularpathologischen Analyse als ALK-positiv identifiziert ist. Bei diesen Patienten wird mittels molekularpathologischer Methoden am Tumorgewebe ein Fusionsgen unter der Beteiligung des Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) Gens nachgewiesen. Bei Nachweis eines ALK-Genrearrangements wird von ALK-Positivität gesprochen.

Für die Ableitung des Anteils der Patienten mit ALK-positivem NSCLC sind drei wesentliche Kriterien zu berücksichtigen, die ausschlaggebend dafür sind, wie verlässlich der abgeleitete Wert ist und wie gut er auf den deutschen Versorgungskontext anwendbar ist. Dies sind die diagnostische Testmethode, mit der der Test auf den ALK-Status durchgeführt wird, die Datenherkunft bezüglich regionaler, ethnischer und sozialer Faktoren sowie die Zusammensetzung der jeweiligen Studien-Kohorte von NSCLC-Patienten bezüglich der Wahrscheinlichkeit, dass deren Tumor ALK-positiv ist. Diese drei Aspekte seien im Folgenden kurz erläutert.

Für den molekulardiagnostischen Nachweis der genetischen Veränderung der ALK in NSCLC-Tumorbiopsien stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Das "Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit" ist ein qualitativer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs Assay zum Nachweis von ALK-Gen Rearrangements. Dieser Test ist am besten validiert und zählt als der „Goldstandard“ mit den besten diagnostischen Kenngrößen. Als weiteres, überwiegend laborspezifisch validiertes diagnostisches Verfahren in vitro, kann die Methodik der Immunhistochemie (IHC) in der klinischen Routinediagnostik angewendet werden. Es wird auch ein stufenweises Vorgehen empfohlen, das darin besteht, primär mit einer validierten IHC-Methode zu testen und bei positivem Ergebnis dieses mittels FISH zu verifizieren (2, 61, 89, 100). Da dieses Vorgehen den aktuellen Leitlinien zur ALK-Testung entspricht (2, 89), werden für die Ableitung hier ausschließlich Arbeiten berücksichtigt, die auf der FISH-Methodik beruhen.

Außerdem ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit, ALK-positive Tumorbiopsien in einer Kohorte von NSCLC-Patienten zu identifizieren in gewissem Umfang mit klinischen Charakteristika wie ethnischen, demografischen (Altersstruktur, Geschlechterverhältnis) und histologischen Faktoren des NSCLC und außerdem auch mit dem Rauchverhalten assoziiert ist. Insofern ist es einerseits wichtig, dass die Quellen, die zur Abschätzung herangezogen werden, möglichst gut bezüglich dieser Eigenschaften mit den Charakteristika von NSCLC-Patienten in Deutschland übereinstimmen. Das ist im Allgemeinen natürlich am besten bei Verwendung deutscher Daten gewährleistet. Es ist jedoch naheliegend, dass zusätzlich Daten aus benachbarten europäischen Ländern (wie beispielsweise Spanien, Frankreich, den Benelux-Staaten oder ggfs. auch skandinavischer Länder) hierfür besonders prädestiniert sind. Für die USA und Kanada sowie für asiatische Länder kann dies pauschal weniger vorausgesetzt werden. Als zweiter Aspekt ist es wesentlich, dass die analysierte Kohorte bezüglich klinischer Charakteristika möglichst unselektiert ist. Verfügbare Studien werden selbstverständlich auch zu anderen Zwecken als der Abschätzung der Rate ALK-positiver NSCLC durchgeführt und von daher werden Studienkohorten ggfs. gerade bezüglich solcher Kriterien „angereichert“ und damit wird die dann daraus abgeleitete Rate an Patienten mit ALK-positivem NSCLC verzerrt geschätzt.

Zusammenfassend wurde deshalb für die Ableitung der gesuchten Kenngröße eine sehr spezifische Auswahl an Studien berücksichtigt. Es gingen strikt nur solche Studien ein, die auf Erhebungen von Patienten aus Deutschland oder Europa beruhen, die keine vorselektierten Patientenkollektive eingeschlossen hatten und die den ALK-Status mittels der FISH-Methode diagnostizierten.

Im Modul 3 des Nutzendossiers zu Crizotinib – Ersteinreichung 2012 (101) – wurde bereits eine umfangreiche Literaturrecherche dokumentiert, um Studien zum Anteil von Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Die dort genannten Studien wurden nun daraufhin durchsucht, ob sie die zuvor genannten strikten Kriterien für eine möglichst unverzerrte und bestmöglich für die deutsche Patientenpopulation zutreffende Schätzung erfüllen. Des

Weiteren wurde eine aktualisierte Darstellung zur Häufigkeit ALK-positiver NSCLC aus der aktuellen Fassung des Risk Management Plans für Crizotinib herangezogen, um zutreffende Quellen zu identifizieren (102)). Schließlich standen mit zwei sehr aktuellen Meta-Analysen zwei weitere Quellen zur Verfügung, die ihrerseits durch systematische Literaturrecherchen die Quellenlage zur Ermittlung der Rate an Patienten mit ALK-positivem NSCLC darstellen (67, 103). Eine weitere Arbeit, die ausschließlich ein Patientenkollektiv aus Deutschland untersucht hat, erschien Anfang 2015 und wurde ebenfalls einbezogen (104).

Im Ergebnis ergab sich aus diesen genannten aktuellen Quellen sowie einer Durchsicht anderweitig bekannter Literaturstellen, eine verbleibende Anzahl von acht Studien, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten (43, 44, 50, 104-108). Diese Studien sind in Tabelle 3-8 aufgeführt und hinsichtlich wesentlicher Merkmale beschrieben.

Tabelle 3-8: Charakteristika der relevanten Studien für die Berechnung der Rate an Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Studie	Land	uni- oder multizentrisch	prospektiv / retrospektiv	Kohorten-Größe
Conde 2012 (106)	Spanien	unizentrisch	prospektiv	86
Martinez 2013 (107)	Spanien	unizentrisch	retrospektiv	85**
Perner 2008 (50)	Schweiz	multizentrisch	retrospektiv	603***
Salido 2011 (108)	Spanien	unizentrisch	retrospektiv	107
Seidel 2013 (43)*	Deutschland	multizentrisch	prospektiv	1.407**
Blackhall 2014 (105)	Europa	multizentrisch	prospektiv	1.281
Barlesi 2014 (44)	Frankreich	multizentrisch	prospektiv	9.464
Jurmeister 2015 (104)	Deutschland	multizentrisch	retrospektiv	444**

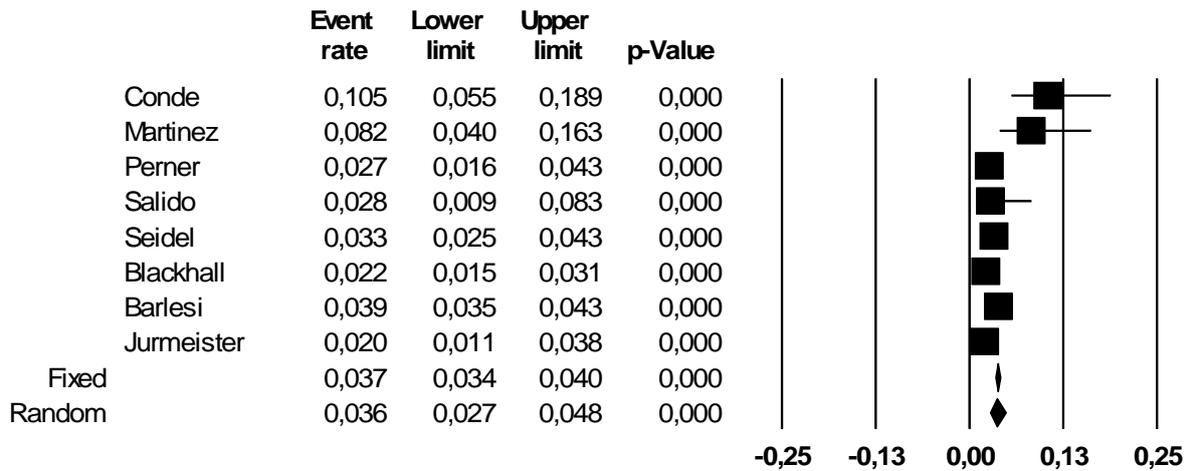
* - Nur die prospektiven Patienten aus Deutschland wurden berücksichtigt

** - Nur die Patienten, die tatsächlich bezüglich ALK-Status analysiert wurden, konnten einbezogen werden

*** - Einschließlich 96 Patienten aus den USA

Die Angaben dieser acht Studien wurden extrahiert und ein gewichteter gemeinsamer Schätzer des ALK-positiven NSCLC ermittelt. Es wurden Schätzungen eines Modells mit festen und eines Modells mit zufälligen Faktoren angegeben. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 dargestellt.

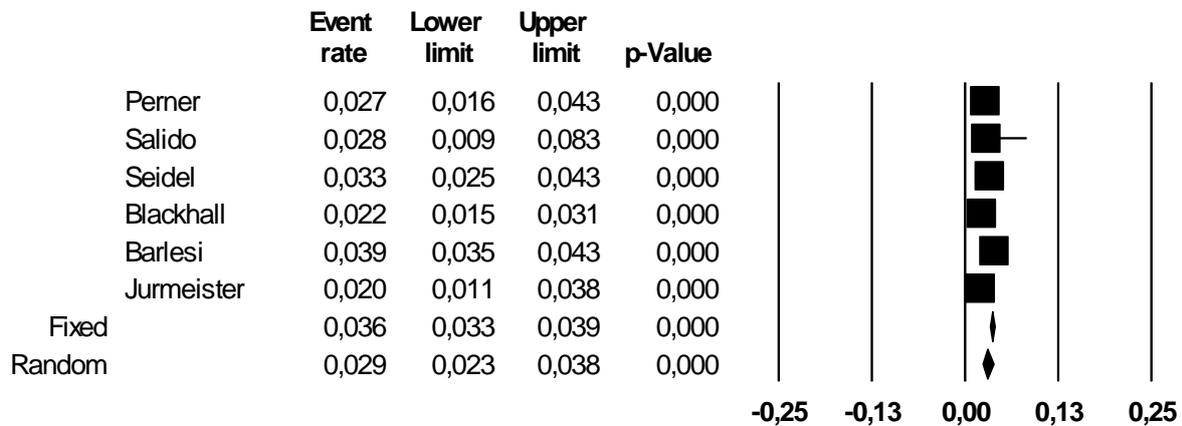
Abbildung 8: Rate der Patienten mit ALK-positivem NSCLC - Ergebniszusammenfassung.



Bei einem I^2 von 76,4 % ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten ein gemeinsamer Schätzwert von 3,6 %. Hierbei fällt auf, dass die Heterogenität moderat ist, vor allem aber die Ergebnisse zweier Studien dazu beizutragen scheinen, das sind Conde et al. 2012 und Martinez et al. 2013 (106, 107). Hierbei handelt es sich um zwei kleinere monozentrische Studien (Stichprobenumfang jeweils unter 100 Patienten) aus Spanien. Außer der Tatsache der Monozentrität wurde jedoch kein Merkmal identifiziert, das für eine systematische Verzerrung des Schätzwertes dieser beiden Studien spräche. Außerdem handelt es sich auch bei der Studie Salido et al. 2011 (108) um eine monozentrische Studie aus Spanien und auch der Stichprobenumfang dieser Studie liegt nur knapp über 100 Patienten. Insofern bleibt unklar, was die auffällig hohen Schätzwerte aus den beiden genannten Studien verursacht haben könnte.

Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurde der gemeinsame Schätzer ALK-positiver NSCLC noch einmal ermittelt, wobei die beiden Studien Conde et al. 2012 (106) und Martinez et al. 2013 (107) ausgeschlossen wurden. Das Ergebnis ist in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse der Rate der Patienten mit ALK-positivem NSCLC - Ergebniszusammenfassung



Bei einem I^2 von 65,7 % ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten ein gemeinsamer Schätzwert von 2,9 %. Obwohl die Heterogenität weiterhin moderat ist, liegen die Schätzwerte der einzelnen Studien recht eng beieinander und der Gesamtschätzwert fällt geringer aus als in der Variante mit allen verfügbaren Studien. Die Abweichung ist jedoch nicht dramatisch.

Es sei darauf hingewiesen, dass nur eine Angabe zur Rate ALK-positiver NSCLC spezifisch nach Stadien verfügbar ist (104). Die vorliegenden und verwendeten Studien greifen meist auch auf frühere Stadien (I bis IIIA) zurück, was durch die Tatsache bedingt ist, dass bei diesen Patienten im Rahmen chirurgischer Eingriffe die Entnahme von Tumormaterial ohne zusätzlichen Eingriff oder Biopsie möglich ist und damit mehr Material für eine molekularpathologische Analyse zur Verfügung steht. Es wird hier für die Ableitung der Größe der Zielpopulation davon ausgegangen, dass der ermittelte Anteil ALK-positiver NSCLC in den Stadien IIIB oder IV nicht höher ist als in früheren Stadien. Heuristisch ergibt sich diese Annahme aus der bereits diskutierten Tatsache, dass Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC keine günstigere Prognose haben, als Patienten mit ALK-negativem NSCLC. Da die Testung auf ALK in den genannten Studien überproportional bei Patienten in früheren Tumorstadien erfolgte, gilt mit dem Hintergrund der zumindest nicht besseren Prognose für diese Subpopulation (siehe Ausführungen am Beginn des Abschnittes 3.2.2) eine hypothetische „Anreicherung“ des Anteils der Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC in späteren Stadien als unwahrscheinlich. Diese prinzipielle angenommene Gleichverteilung der Rate von ALK-positiven Tumoren über die hier relevanten Stadien IIIB und IV hinweg wird in der Studie von Jurmeister et al. anhand von Daten aus Deutschland bestätigt (104).

Es wird im Folgenden für die Ableitung der Patientenzahl in der Zielpopulation mit dem Schätzwert aus der Gesamtschätzung unter Einbezug aller relevanten Studien (Abbildung 8) gearbeitet (3,6 % aller NSCLC-Tumore sind ALK-positiv). Dieser Wert ist größer und damit

ist dies erneut ein konservatives Herangehen, welches die Größe der Zielpopulation also allenfalls überschätzt. Anzumerken ist dabei noch, dass die große, rein deutsche Erhebung (43), mit einem Schätzwert von 3,3 % und die ebenfalls sehr große Studie aus Frankreich (44), mit einem Schätzwert von 3,9 % den Gesamtschätzwert sehr gut stützen und die Werte der beiden deutschen Studien jeweils unter dem Gesamtschätzwert liegen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass mit 3,6 % eine robuste und unverzerrte, eher sogar noch leicht überschätzende Angabe der Rate an Patienten mit ALK-positivem NSCLC für die deutsche Versorgungssituation vorliegt.

e) Anteil der Patienten aus d), die einen ECOG PS 0-2 aufweisen

Um zu ermitteln, welche Patienten zur Zielpopulation gehören, war es erforderlich, die zu erwartenden Patientenanteile entsprechend dem ECOG-PS zu ermitteln. Zur Zielpopulation gehören konkret Patienten mit einem ECOG-PS 0 bis 2.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde nach Literatur recherchiert, die möglichst aktuelle und für den deutschen Versorgungskontext relevante Informationen über diese Verteilung der ECOG-PS in einer Patientenpopulation bereitstellt, die der Indikationsstellung für Crizotinib entspricht. Als relevante Artikel wurden drei Publikationen identifiziert. Davon berichtet nur eine direkt Daten aus Deutschland, diese Arbeit ist gleichzeitig auch die aktuellste (99).

Vardy 2009 (109) berichtet von 185 Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Stadium IIIB mit Effusion, 36 %; Stadium IV, 64 %). Die Daten wurden zu dem Zweck der Prüfung der Eignung der Patienten für den Einschluss in mehrere klinische Studien der Phase III prospektiv an zwei australischen Krankenhäusern im Verlauf von 14 Monaten erhoben (in den Jahren 2001 und 2002). Diese Daten lassen sich direkt auf unsere Fragestellung anwenden, wenngleich das untersuchte Patientenkollektiv mit $n = 185$ als relativ klein einzuschätzen ist.

Bei diesem Patientenkollektiv lag folgende Verteilung bezüglich des ECOG-PS vor: ECOG-PS 0 = 24,3 %, ECOG-PS 1 = 33,0 %, ECOG-PS 2 = 20,5 %, ECOG-PS 3-4 = 18,4 %, ECOG-PS unbekannt = 3,8 % (109). Extrapoliert man diese Daten durch anteilige Zuordnung der 7 Patienten mit unbekanntem ECOG auf die PS 0 bis 4, so ermittelt man in der Summe 80,6 % der Patienten mit einem ECOG-PS < 3.

Die Autoren kommen hinsichtlich der Fragestellung ihrer prospektiven Kohortenstudie zu dem Schluss, dass der Hauptteil der untersuchten Patienten wegen Verletzung von Ein-/Ausschlusskriterien nicht für die großen randomisierten Chemotherapie-Studien der Phase III eingeschlossen werden konnten. Daran ist u.a. beachtenswert, dass die Faktoren ECOG-PS gemeinsam mit den Komorbiditäten mit jeweils ca. 40% die häufigsten Gründe für einen Nicht-Einschluss in die randomisierten Chemotherapiestudien war.

Koumarianou 2009 (110) berichtet in einer Kohortenstudie von Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Daten zu den eingeschlossenen 1906 Patienten im Alter von 26 - 89 Jahren wurden dem griechischen Krebsregister (HeCOG) entnommen. In dieser Erhebung haben davon 86,5 % ein fortgeschrittenes Stadium (Stadium IIIB, Stadium IIIB "wet", Stadium IV). Die Patienten wurden zwischen 1990 und 2005 in den teilnehmenden Zentren behandelt. Der ECOG-PS ist im Gesamtkollektiv wie folgt verteilt: ECOG-PS 0 = 37,9 %, ECOG-PS 1 = 43,7 %, ECOG-PS 2 = 16,0 %, ECOG-PS 3 = 1,4 %, ECOG-PS unbekannt = 1,0 %. Es weisen demnach 97,6 % Patienten einen ECOG-Status 0 bis 2 auf. Ein ECOG-PS 4 wurde in dieser Publikation nicht aufgeführt, so dass davon ausgegangen wird, dass dieser auch nicht auftrat.

Auch aus der bereits im Ableitungsschritt c) erwähnten Analyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (99) können Angaben zur Verteilung bezüglich des ECOG-PS entnommen werden (Interimsanalyse mit dem Datenstand per 31.01.2014). Dieses Register sammelt seit 2010 systematisch Daten von bisher 2505 Patienten, die bei niedergelassenen Onkologen wegen ihres Lungenkarzinoms versorgt werden. Es werden durch die Mitwirkung von bisher 110 Zentren die Angaben aus ca. 60% der niedergelassenen hämatologischen/onkologischen Schwerpunktpraxen Deutschlands erfasst. Die Verteilung der ECOG-PS war wie folgt: ECOG PS 0 = 25,7 %, ECOG-PS 1 = 55,5 %, ECOG-PS 2 = 18,2 %, ECOG-PS 3 = 0,8 % (99). Damit entfallen insgesamt 99,4 % auf ein ECOG-PS < 3.

In die Berechnung des Anteils der Patienten, die einen ECOG-PS 0-2 aufweisen und damit zur Zielpopulation gehören, werden die Daten aus der Studie von Vardy 2009 (109) zu Grunde gelegt, da der G-BA diese Quelle in seiner Herleitung zur Patientenpopulation mit Zusatznutzen bereits herangezogen hat (87). Das ergibt den Wert von 80,6 % für den in der Berechnung zugrunde gelegten Anteil aller Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die zur Zielpopulation gehören (ECOG-PS 0-2). Da Angaben zur Inzidenz des ALK-positiven NSCLC, wie ausgeführt, nicht separat nach ECOG-PS verfügbar sind, kann dies als geeignete Näherung verwendet werden.

f) Anteil der Patienten, die gesetzlich krankenversichert sind

Um abschließend den Anteil der Patienten aus der Zielpopulation zu ermitteln, die gesetzlich krankenversichert sind, wird die Zahl der gesetzlich Krankenversicherten einschließlich mitversicherter Angehöriger (per Stand März 2015 sind dies 70.290.000 Personen (111)) zur aktuellen Angabe der Anzahl der Einwohner der Bundesrepublik Deutschland (mit dem Stand vom 30.09.2014 sind dies 81.083.600 Personen (112)) ins Verhältnis gesetzt. Daraus ergibt sich ein Anteil gesetzlich Krankenversicherter an der Gesamtbevölkerung von 86,69 %.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-9: 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)
Crizotinib (XALKORI)	781 ^{&}	678 ^{&}

[&] Es wird kein Unsicherheitsbereich angegeben, da in der gesamten Herleitung in jedem Teilschritt bei Vorliegen von Unsicherheit ein konservativer Ansatz umgesetzt wurde, so dass die resultierenden Angaben eine Maximalanzahl darstellen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich in der Gesamtschau aus den Schritten a) bis e) des vorhergehenden Abschnittes 3.2.3. Es werden dafür die verfügbaren aktuellen Publikationen, wie jeweils zitiert, herangezogen. Insgesamt wurde ein konservativer Ansatz dahingehend verfolgt, dass bei Unsicherheit jeweils der plausible Maximalwert in die Berechnung einfließt. Die Berechnung basiert auf der (maximalen) Anzahl inzidenter Patienten mit Lungenkrebs, eine Berechnung auf Basis der Prävalenz erfolgt nicht. Dies ist deshalb der Fall, da aufgrund der 2012 erteilten Zulassung von Crizotinib mit ALK-positivem NSCLC für vorbehandelte Patienten davon auszugehen ist, dass seither ein Großteil der (prävalenten) Patienten bereits mit Crizotinib behandelt wurde oder noch behandelt wird und daher für die Erstlinienbehandlung de facto nur inzidente Patienten in Frage kommen.

Insgesamt ergibt sich damit die Berechnung wie folgt:

[Anzahl inzidenter Patienten mit Lungenkrebs (= 55.600)] x [Anteil mit NSCLC (= 0,82)] x [Anteil im Stadium IIIB/IV (= 0,59)] x [Anteil ALK-Positives NSCLC (= 0,036)] x [Anteil der für eine Chemotherapie in Frage kommender Patienten (= 0,806)] = 781.

Die Zielpopulation umfasst nach der ausgeführten Abschätzung somit aufgerundet maximal 781 Patienten.

Die oben genannten Ausführungen stellen die Grundlage für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation dar. Es wird davon ausgegangen, dass diese Datenbasis auch für die Bevölkerung in der GKV Gültigkeit hat.

Der Anteil der GKV-Patienten an der Zielpopulation (s. Schritt f) in Abschnitt 3.2.3) ergibt sich demnach mit:

[Zielpopulation (= 781 Patienten)] x [Anteil gesetzlich Krankenversicherter (= 0,8669)] = 678.

Die Anzahl gesetzlich krankenversicherter Patienten in der Zielpopulation beträgt also aufgerundet maximal 678 Patienten.

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
Crizotinib (XALKORI®)	Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht- kleinzelligem Lungenkarzinom	erheblich	678

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.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus den Berechnungen, für die Inzidenz- und Prävalenzdaten herangezogen wurden; diese sind in Abschnitt 3.2.3 ausführlich erläutert. Die Population mit Zusatznutzen entspricht der Zielpopulation, wie zuvor in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) sowie des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) zu erhalten, wurden unterschiedliche Recherchestrategien verfolgt. Informationen, die aus allgemein anerkannten Quellen stammten, z.B. der World Health Organisation (WHO, www.who.int) oder des Robert-Koch-Instituts (RKI, www.rki.de), wurden hierzu verwendet. Zu gezielten Fragestellungen erfolgte eine Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank Pubmed (www.pubmed.gov). Zudem wurde Literatur hinzugezogen, die dem pharmazeutischen Unternehmer zu den Fragestellungen bekannt war. In der Regel wurde Volltextliteratur herangezogen, die in "Peer Reviewed"-Publikationen veröffentlicht wurden. Für den Abschnitt 3.2.1 wurde auch Lehrbuchwissen verwendet. Des Weiteren wurde auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen nach aktuell gültigen Leitlinien zum nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom recherchiert, die zur weiteren Bearbeitung hilfreich waren.

Es wurde gezielt nach Aktualisierungen der in Modul 3 des Nutzendossiers zu Crizotinib bei vorbehandelten Patienten verwendeten Quellen gesucht (beispielsweise: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Robert-Koch-Institut, Tumorregister München, Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Zusätzlich wurden aktuelle Quellen herangezogen, die Pfizer bekannt waren bzw. die im Rahmen des Lebenszyklus‘ von Crizotinib inzwischen entstanden sind oder aktualisiert wurden (z.B. Risk Management Plan). Die Kriterien, nach denen die schließlich resultierenden Quellen ausgewählt wurden, sind im Text jeweils genannt und begründet. Die Quellen selbst sind jeweils zitiert.

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. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie der DGHO. 2015.
2. Leighl, NB, Rekhtman, N, Biermann, WA, Huang, J, Mino-Kenudson, M, Ramalingam, SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: american society of clinical oncology endorsement of the college of american pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3673-9.
3. Reck, M, Popat, S, Reinmuth, N, De Ruysscher, D, Kerr, KM, Peters, S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii27-iii39.

4. Robert Koch-Institut. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe; Abrufbar unter: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.html?nn=2637234> [Zugriff am: 18.11.2015].
5. Aberle, DR, Adams, AM, Berg, CD, Black, WC, Clapp, JD, Fagerstrom, RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.
6. Church, TR, Black, WC, Aberle, DR, Berg, CD, Clingan, KL, Duan, F, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(21):1980-91.
7. Tumorregister München. 2015. Überleben C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Datenbankstand: 13.05.2015; Abrufbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf [Zugriff am: 18.11.2015].
8. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 2014. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland; Abrufbar unter: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf [Zugriff am: 18.11.2015].
9. 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. Int J Cancer. 2001;91(6):876-87.
10. Nowak, D, Huber, RM. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung. MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München; p. 235-54. 2009.
11. World Health Organization. Air Quality Guidelines. Global Update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Kopenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006.
12. Kvale, PA. Chronic Cough Due to Lung Tumors: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2006;129(1 Suppl):147S-53S.
13. Spiro, SG, Gould, MK, Colice, GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
14. McCannon, J, Temel, J. Comprehensive Management of Respiratory Symptoms in Patients with Advanced Lung Cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.
15. Huhmann, M, Camporeale, J. Supportive Care in Lung Cancer: Clinical Update. Semin Oncol Nurs. 2012;28(2):e1-10.
16. Joyce, M, Schwartz, S, Huhmann, M. Supportive Care in Lung Cancer. Semin Oncol Nurs. 2008;24(1):57-67.
17. Dudgeon, DJ, Kristjanson, L, Sloan, JA, Lertzman, M, Clement, K. Dyspnea in Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. J Pain Symptom Manage. 2001;21(2):95-102.
18. Potter, J, Higginson, IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. Lung Cancer. 2004;43(3):247-57.
19. Okuyama, T, Tanaka, K, Akechi, T, Kugaya, A, Okamura, H, Nishiwaki, Y, et al. Fatigue in Ambulatory Patients with Advanced Lung Cancer: Prevalence, Correlated Factors, and Screening. J Pain Symptom Manage. 2001;22(1):554-64.

20. Zeng, L, Koo, K, Zhang, L, Jon, F, Dennis, K, Holden, L, et al. Fatigue in advanced cancer patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic as screened by the Edmonton Symptom Assessment System. *Support Care Cancer*. 2012;20(5):1037-42.
21. Cooley, ME. Symptoms in Adults with Lung Cancer. A Systematic Research Review. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(2):137-53.
22. Hopwood, P, Stephens, RJ. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer*. 1995;71(3):633-6.
23. Ripamonti, C, Fusco, F. Respiratory problems in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2002;10(3):204-16.
24. Cella, D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol*. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
25. Goeckenjan, G, Sitter, H, Thomas, M, Branscheid, D, Flentje, M, Griesinger, F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie*. 2010;64 (Suppl 2):e1-164.
26. Heigener, DF, Deppermann, KM, Sebastian, M, Reck, M. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Aktueller Algorithmus. Onkologie*. 2011;17:679-83.
27. Goldstraw, P, Crowley, J, Chansky, K, Giroux, DJ, Groome, PA, Rami-Porta, R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14.
28. Oken, MM, Creech, RH, Tormey, DC, Horton, J, Davis, TE, McFadden, ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
29. Brundage, MD, Davies, D, Mackillop, WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*. 2002;122(3):1037-57.
30. Stanley, KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65(1):25-32.
31. Ettinger, DS, Wood, DE, Akerley, W, Bazhenova, LA, Borghaei, H, Camidge, DR, et al. Non-small cell lung cancer, version 6.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(5):515-24.
32. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-129. 2015.
33. Herbst, RS, Heymach, JV, Lippman, SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1367-80.
34. American Cancer Society. 2012. Lung Cancer (Non-Small Cell); Abrufbar unter: <http://www.cancer.org/Cancer/LungCancer-Non-SmallCell/OverviewGuide/lung-cancer-non-small-cell-overview-what-is-cancer> [Zugriff am: 18.11.2015].
35. Petersen, I, Warth, A. Karzinome der Lunge. *Der Pathologe*. 2014;35:547-56.
36. World Health Organization. WHO histological classification of tumours of the lung. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press; p. 10. 2004.
37. Weinstein, IB, Joe, A. Oncogene Addiction. *Cancer Res*. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
38. Petersen, I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32):525-31.

39. Pao, W, Girard, N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175-80.
40. Sos, ML, Thomas, RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene.* 2012.
41. Li, T, Kung, HJ, Mack, PC, Gandara, DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1039-49.
42. Kris, MG, Johnson, BE, Kwiatkowski, DJ, Iafrate, AJ, Wistuba, II, Aronson, SL, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol.* 2011;29(18 Suppl.).
43. The Clincial Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of human lung tumors. *Science translational medicine.* 2013;5(209):209ra153.
44. Barlesi, F, Blons H, Beau-Faller M, et al. 2013. Biomarkers France: Preliminary results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10.000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.; Abrufbar unter: <http://meetinglibrary.asco.org/content/81146?media=sl> [Zugriff am: 12.12.2014].
45. Webb, JD, Simon, MC. Novel insights into the molecular origins and treatment of lung cancer. *Cell Cycle.* 2010;9(20):4098-105.
46. Riely, GJ, Politi, KA, Miller, VA, Pao, W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(24):7232-41.
47. Kris, MG, Johnson, BE, Berry, LD, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998-2006.
48. Petrelli, F, Borgonovo, K, Cabiddu, M, Barni, S. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(2):107-14.
49. Soda, M, Choi, YL, Enomoto, M, Takada, S, Yamashita, Y, Ishikawa, S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561-6.
50. Perner, S, Wagner, PL, Demichelis, F, Mehra, R, LaFargue, CJ, Moss, BJ, et al. *EML4-ALK* Fusion Lung Cancer: A Rare Acquired Event. *Neoplasia.* 2008;10(3):298-302.
51. Wong, DW-S, Leung, EL-H, So, KK-T, Tam, IY-S, Sihoe, AD-L, Cheng, L-C, et al. The *EML4-ALK* Fusion Gene Is Involved in Various Histologic Types of Lung Cancers From Nonsmokers With Wild-Type *EGFR* and *KRAS*. *Cancer.* 2009;115(8):1723-33.
52. Sasaki, T, Rodig, SJ, Chirieac, LR, Janne, PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1773-80.
53. Morris, SW, Naeve, C, Mathew, P, James, PL, Kirstein, MN, Cui, X, et al. *ALK*, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene.* 1997;14(18):2175-88.
54. Hallberg, B, Palmer, RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(10):685-700.
55. Maus, MK, Stephens, C, Zeger, G, Grimminger, PP, Huang, E. Identification of Novel Variant of EML4-ALK Fusion Gene in NSCLC: Potential Benefits of the RT-PCR Method. *Int J Biomed Sci.* 2012;8(1):1-6.

56. Shaw, AT, Solomon, B. Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2081-6.
57. Paik, JH, Choe, G, Kim, H, Choe, J-Y, Lee, HJ, Lee, C-T, et al. Screening of Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement by Immunohistochemistry in Non-small Cell Lung Cancer. Correlation with Fluorescence In Situ Hybridization. *J Thorac Oncol.* 2011;6(3):466-72.
58. Boland, JM, Erdogan, S, Vasmatzis, G, Yang, P, Tillmans, LS, Johnson, MR, et al. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with *ALK* gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol.* 2009;40(8):1152-8.
59. Zhang, X, Zhang, S, Yang, X, Yang, J, Zhou, Q, Yin, L, et al. Fusion of *EML4* and *ALK* is associated with development of lung adenocarcinomas lacking *EGFR* and *KRAS* mutations and is correlated with *ALK* expression. *Mol Cancer.* 2010;9:188.
60. Camidge, DR, Kono, SA, Flacco, A, Tan, AC, Doebele, RC, Zhou, Q, et al. Optimizing the Detection of Lung Cancer Patients Harboring Anaplastic Lymphoma Kinase (*ALK*) Gene Rearrangements Potentially Suitable for *ALK* Inhibitor Treatment. *Clin Cancer Res.* 2010;16(22):5581-90.
61. von Laffert, M, Warth, A, Penzel, R, Schirmacher, P, Kerr, KM, Elmberger, G, et al. Multicenter Immunohistochemical *ALK*-Testing of Non-Small-Cell Lung Cancer Shows High Concordance after Harmonization of Techniques and Interpretation Criteria. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1685-92.
62. FDA. 2015. Summary of safety and effectiveness data (SSED) für VENTANA *ALK* (D5F3) CDx Assay; Abrufbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140025b.pdf [Zugriff am: 23.09.2015].
63. Deutsche Gesellschaft für Pathologie. 2015. Liste der Institute mit erfolgreicher Teilnahme am *ALK*-FISH-Ringversuch; Abrufbar unter: <http://www.pathologie-dgp.de/pathologie/quip-zertifizierte-institute/alk-fish/> [Zugriff am: 10.08.2015].
64. Bergethon, K, Shaw, AT, Ignatius Ou, SH, Katayama, R, Lovly, CM, McDonald, NT, et al. *ROS1* Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol.* 2012.
65. Shaw, AT, Yeap, BY, Mino-Kenudson, M, Digumarthy, SR, Costa, DB, Heist, RS, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK*. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4247-53.
66. Sakairi, Y, Nakajima, T, Yasufuku, K, Ikebe, D, Kageyama, H, Soda, M, et al. *EML4-ALK* fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res.* 2010;16(20):4938-45.
67. Wang, Y, Wang, S, Xu, S, Qu, J, Liu, B. Clinicopathologic Features of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring the *EML4-ALK* Fusion Gene: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e110617.
68. Koivunen, JP, Mermel, C, Zejnullahu, K, Murphy, C, Lifshits, E, Holmes, AJ, et al. *EML4-ALK* fusion gene and efficacy of an *ALK* kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(13):4275-83.
69. Lilenbaum, R, Villaflor, VM, Langer, C, O'Byrne, K, O'Brien, M, Ross, HJ, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol.* 2009;4(7):869-74.
70. Morabito, A, Gebbia, V, Di Maio, M, Cinieri, S, Vigano, MG, Bianco, R, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with

advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: the CAPPA-2 study. *Lung Cancer*. 2013;81(1):77-83.

71. Quoix, E, Zalcman, G, Oster, JP, Westeel, V, Pichon, E, Lavole, A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9796):1079-88.

72. Reynolds, C, Conkling, P, Richards, DA, Fitzgibbons, JF, Arseneau, JC, Boehm, KA, et al. A randomized Phase 3 trial of gemcitabine with or without carboplatin in performance status 2 (PS2) patients with advanced (stage IIIB with pleural effusion or IV) non-small-cell lung cancer (NSCLC): P2-292. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(8):S688-10.1097/01.JTO.0000284000.88641.c2.

73. Zukin, M, Barrios, CH, Pereira, JR, Ribeiro Rde, A, Beato, CA, do Nascimento, YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2849-53.

74. Mörth, C, Valachis, A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer*. 2014;84(3):209-14.

75. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2015). 2015.

76. G-BA. Beschluss des GB-A über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie. 2014.

77. de Castria, TB, da Silva, EM, Gois, AF, Riera, R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009256.

78. Ciuleanu, T, Brodowicz, T, Zielinski, C, Kim, JH, Krzakowski, M, Laack, E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-40.

79. Paz-Ares, L, de Marinis, F, Dediu, M, Thomas, M, Pujol, JL, Bidoli, P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):247-55.

80. Cappuzzo, F, Ciuleanu, T, Stelmakh, L, Cicens, S, Szczesna, A, Juhasz, E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521-9.

81. Sandler, A, Gray, R, Perry, MC, Brahmer, J, Schiller, JH, Dowlati, A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.

82. Binko, J, Delahoy, P, Alam, M. 1302P Anaplastic lymphoma kinase (ALK) positivity in non-small cell lung cancer (NSCLC) has similar or worse prognosis for clinical outcome as ALK wild type: a systematic review of published literature. *Annals of Oncology*. 2014;25(suppl 4):iv459.

83. Shaw, AT, Yeap, BY, Solomon, BJ, Riely, GJ, Gainor, J, Engelman, JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer

harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1004-12.

84. Pressestelle des Ministeriums für Innovation, WuFdlN-W. 2014. Lebenserwartung steigt deutlich: Neue Therapie für Lungenkrebspatienten; Abrufbar unter: <http://www.nrw.de/landesregierung/lebenserwartung-steigt-deutlich-neue-therapie-fuer-lungenkrebspatienten-15658/> [Zugriff am: 22.01.2015].

85. European Medicines Agency. 2015. CHMP Assessment Report ZYKADIA; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003819/WC500187506.pdf [Zugriff am: 18.11.2015].

86. European Medicines Agency. 2012. CHMP Assessment Report XALKORI; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf [Zugriff am: 19.11.2015].

87. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Crizotinib. 2013.

88. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report XALKORI. 2015.

89. Lindeman, NI, Cagle, PT, Beasley, MB, Chitale, DA, Dacic, S, Giaccone, G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2013;15(4):415-53.

90. Sebastian, M, Niederle, N, Thomas, M, Reck, M, Schmittel, A, Fischer, B, et al. [Molecular genetic tests in advanced non-small cell lung cancer: practical relevance]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(41):2096-100.

91. Robert Koch Institut. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe; Abrufbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 18.11.2015].

92. Zentrum für Krebsregisterdaten RKI. 2013. 5-Jahres Prävalenz C33 und C34 für die Jahre 2004 bis 2010; Abrufbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html [Zugriff am: 22.01.2015].

93. Boehringer Ingelheim Pharma. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung Afatinib - Anwendungsgebiet A - Beginn des Verfahrens 15.05.2015, Modul 3 A; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-851/2015-05-05_Modul3A_Afatinib.pdf [Zugriff am: 15.12.2015].

94. Robert Koch-Institut. 2010. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenz zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Abrufbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 18.11.2015].

95. Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Tabellenband. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2009.; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060.html> [Zugriff am: 12.12.2014].

96. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 2012. Update Epidemiologie Lungenkarzinom in Deutschland; Abrufbar unter: [http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/4.%20Onkologische%](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/4.%20Onkologische%20Aktuelle%20Ergebnisse%20Lungenkarzinom.pdf)

20Qualitaetskonferenz%202012/Fachvortraege%20DKK%202012/Lunge Update%20Epi D KK2012.pdf [Zugriff am: 18.11.2015].

97. Tumorregister München. 2015. Überleben C33, C34: kleinzell. BC. Datenbankstand: 13.05.2015; Abrufbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34s_G.pdf [Zugriff am: 18.11.2015].
98. Boch, C, Kollmeier, J, Roth, A, Stephan-Falkenau, S, Misch, D, Gruning, W, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(4).
99. Tumorregister Lungenkarzinom iOMEDICO. ECOG-Performance Status und Anteil 2nd-line Behandlungen von Patienten mit NSCLC und Tumorstadium IIIb und IV. 2014.
100. Kerr, KM, Bubendorf, L, Edelman, MJ, Marchetti, A, Mok, T, Novello, S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1681-90.
101. Pfizer. 2012. Dossier zur Nutzenbewertung Crizotinib - Anwendungsgebiet A - Beginn des Verfahrens 15.11.2012, Modul 3; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-166/2012-11-07_Modul3A_Crizotinib.pdf [Zugriff am: 13.11.2015].
102. Pfizer. Crizotinib Risk Management Plan. Version 6.3. 2015.
103. Fan, L, Feng, Y, Wan, H, Shi, G, Niu, W. Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100866.
104. Jurmeister, P, Lenze, D, Berg, E, Mende, S, Schaper, F, Kellner, U, et al. Parallel screening for ALK, MET and ROS1 alterations in non-small cell lung cancer with implications for daily routine testing. *Lung Cancer*. 2015;87(2):122-9.
105. Blackhall, FH, Peters, S, Bubendorf, L, Dafni, U, Kerr, KM, Hager, H, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2780-7.
106. Conde, E, Angulo, B, Izquierdo, E, Munoz, L, Suarez-Gauthier, A, Plaza, C, et al. The ALK translocation in advanced non-small-cell lung carcinomas: preapproval testing experience at a single cancer centre. *Histopathology*. 2013;62(4):609-16.
107. Martinez, P, Hernandez-Losa, J, Montero, MA, Cedres, S, Castellvi, J, Martinez-Marti, A, et al. Fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry as diagnostic methods for ALK positive non-small cell lung cancer patients. *PLoS One*. 2013;8(1):e52261.
108. Salido, M, Pijuan, L, Martinez-Aviles, L, Galvan, AB, Canadas, I, Rovira, A, et al. Increased ALK gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(1):21-7.
109. Vardy, J, Dadasovich, R, Beale, P, Boyer, M, Clarke, SJ. Eligibility of patients with advanced non-small cell lung cancer for phase III chemotherapy trials. *BMC Cancer*. 2009;9:130.
110. Koumarianou, A, Fountzilas, G, Kosmidis, P, Klouvas, G, Samantas, E, Kalofonos, C, et al. Non Small Cell Lung Cancer in the Elderly: Clinico-Pathologic, Management and Outcome Characteristics in Comparison to Younger Patients. *J Chemother*. 2009;21(5):573-83.
111. BMG. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF15Bund_Juni 2015; Abrufbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf [Zugriff am: 12.08.2015].

112. DeStatis. 2015. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2014; Abruflbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriff am: 12.08.2015].

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3.1). 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Kontinuierlich 2 x 250 mg täglich	365 Tage	365
Cisplatin + Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 75 mg/m ² Körperoberfläche (KOF) als Infusion über 2 Stunden am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Pemetrexed 500 mg/m ² KOF über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 75 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Docetaxel 75 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 80 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Paclitaxel 175 mg/m ² KOF als Infusion über 3 Stunden am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS	In Zyklen: Cisplatin 80 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Vinorelbin 25 mg/m ² KOF als Infusion über 15	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus

	von 0-2	Minuten an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus		
Cisplatin + Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 100 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF als Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Pemetrexed 500 mg/m ² KOF über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Docetaxel 75 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Paclitaxel 175 mg/m ² KOF als Infusion über 3 Stunden am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Vinorelbin 25 mg/m ² KOF als Infusion über 15 Minuten an Tag 1 und 8	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus

		jedes 21-tägigen Behandlungszyklus		
Carboplatin + Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF als Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	Kontinuierlich 1 x wöchentlich 25-30 mg/m ² KOF als Infusion über 20-30 Minuten	52 Zyklen à 7 Tage	1 Tag je Zyklus
Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	In Zyklen: 1000 mg/m ² KOF als Infusion über 30 Minuten wöchentlich über 3 Wochen mit Wiederholung alle 4 Wochen	13 Zyklen à 28 Tage	3 Tage je Zyklus
<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>				

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

In der Tabelle 3-11 sind neben dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Pemetrexed oder Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) bei Patienten mit einem ECOG-PS von 0, 1 oder 2 aufgeführt. Alternativ sind bei Patienten mit einem ECOG-PS von 2 die beiden Monotherapien Vinorelbin oder Gemcitabin genannt, was ebenfalls der Festlegung der ZVT des G-BA entspricht.

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden gemäß der Fachinformationen von Xalkori® (Crizotinib) (1), Cisplatin medac® (Cisplatin) (2), Carbomedac® (Carboplatin) (3), Alimta® (Pemetrexed) (4), Docetaxel Teva® (Docetaxel) (5), Paclitaxel Hospira® (Paclitaxel) (6), Vinorelbin Teva® (Vinorelbin) (7), Gemcitabin Teva® (Gemcitabin) (8) unter

Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebietes (NSCLC) selektiert und zusammengestellt.

Die Fachinformation gibt für Crizotinib an, dass die Behandlung solange fortgeführt werden soll, wie ein klinischer Nutzen der Therapie besteht (1). Die Fachinformationen von Cisplatin, Carboplatin, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin und Gemcitabin enthalten keine Angaben zur Dauer der Behandlung (2-8).

Da in keiner der relevanten Fachinformationen eine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird hier und im Folgenden einheitlich davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer 1 Jahr beträgt. Diese Standardisierung der Behandlungsdauer auf 1 Jahr verbessert die Vergleichbarkeit der Therapiekosten und ermöglicht einen sachgerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelten Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien.

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)
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Kontinuierlich 2 x 250 mg täglich	365
Cisplatin + Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 75 mg/m ² KOF als Infusion über 2 Stunden am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Pemetrexed 500 mg/m ² KOF über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17
Cisplatin + Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 75 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Docetaxel 75 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17
Cisplatin + Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 80 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Paclitaxel 175 mg/m ² KOF als Infusion über 3 Stunden am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17
Cisplatin + Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 80 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Vinorelbin 25 mg/m ² KOF als Infusion über 15 Minuten an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34
Cisplatin + Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Cisplatin 75 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF als Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	Cisplatin: 17 Gemcitabin: 34
Carboplatin + Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes	17

	vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	21-tägigen Behandlungszyklus + Pemetrexed 500 mg/m ² KOF über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	
Carboplatin + Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Docetaxel 75 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17
Carboplatin + Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Paclitaxel 175 mg/m ² KOF als Infusion über 3 Stunden am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	17
Carboplatin + Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Vinorelbin 25 mg/m ² KOF als Infusion über 15 Minuten an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34
Carboplatin + Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	In Zyklen: Carboplatin 725 mg als Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus + Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF als Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus	Carboplatin: 17 Gemcitabin: 34
Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	Kontinuierlich 1 x wöchentlich 25-30 mg/m ² KOF als Infusion über 20-30 Minuten	52
Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	In Zyklen: 1000 mg/m ² KOF als Infusion über 30 Minuten wöchentlich über 3 Wochen mit Wiederholung alle 4 Wochen	39
<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</i>			

<i>Patientengruppe angegeben werden.</i>

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde wie folgt berechnet:

- Crizotinib wird kontinuierlich zweimal täglich verabreicht. Dies entspricht 365 Behandlungstagen im Jahr (1).
- Cisplatin + Pemetrexed wird am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr (2, 4).
- Cisplatin + Docetaxel wird am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr (2, 4).
- Cisplatin + Paclitaxel wird am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr (2, 6).
- Cisplatin + Vinorelbin wird in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dabei wird Cisplatin am ersten Tag und Vinorelbin am ersten und achten Tag des Zyklus gegeben. Dies entspricht 17 Behandlungstage für Cisplatin sowie 34 Behandlungstage für Vinorelbin (2, 7).
- Cisplatin + Gemcitabin wird in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dabei wird Cisplatin am ersten Tag und Gemcitabin am ersten und achten Tag des Zyklus gegeben. Dies entspricht 17 Behandlungstage für Cisplatin sowie 34 Behandlungstage für Gemcitabin (2, 8).
- Carboplatin + Pemetrexed wird am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr (3, 4).
- Carboplatin + Docetaxel wird am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr (3, 5).
- Carboplatin + Paclitaxel wird am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr (3, 6).
- Carboplatin + Vinorelbin wird in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dabei wird Carboplatin am ersten Tag und Vinorelbin am ersten und achten Tag des Zyklus gegeben. Dies entspricht 17 Behandlungstage für Carboplatin sowie 34 Behandlungstage für Vinorelbin (3, 7).
- Carboplatin + Gemcitabin wird in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dabei wird Carboplatin am ersten Tag und Gemcitabin am ersten und achten Tag des Zyklus

gegeben. Dies entspricht 17 Behandlungstage für Carboplatin sowie 34 Behandlungstage für Gemcitabin (3, 8).

- Vinorelbin wird kontinuierlich einmal wöchentlich verabreicht. Dies entspricht 52 Behandlungstagen (7).
- Gemcitabin wird in einem vier-wöchigen Zyklus jeweils in den ersten 3 Wochen verabreicht. Dies entspricht 39 Behandlungstagen (8).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	365	2 x 250 mg täglich = 500 mg; 2 Kapseln pro Tag.	365 DDD (500 mg) (730 Kapseln mit 250 mg)
Cisplatin + Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	17	Cisplatin: 75 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg pro Gabe. Pemetrexed: 500 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 945 mg; 2 Durchstechflaschen mit 500 mg pro Gabe	Cisplatin: 357 DDD (6,75 mg) (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg) Pemetrexed: 374 DDD (43 mg) (34 Durchstechflaschen mit 500 mg)
Cisplatin + Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	17	Cisplatin: 75 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg pro Gabe. Docetaxel: 75 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 160 mg pro Gabe.	Cisplatin: 357 DDD (6,75 mg) (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg) Docetaxel: 375 DDD (6,43 mg) (17 Durchstechflaschen mit 160 mg)
Cisplatin + Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	17	Cisplatin: 80 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 151,2 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg pro Gabe. Paclitaxel: 175 mg/m ² KOF * 1,89 KOF =	Cisplatin: 381 DDD (6,75 mg) (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg) Paclitaxel: 375 DDD (15 mg) (17 Durchstechflaschen

			330,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 300 mg + 1 Durchstechflasche mit 30 mg pro Gabe.	mit 300 mg + 17 Durchstechflaschen mit 30 mg)
Cisplatin + Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34	Cisplatin: 80 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 151,2 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg pro Gabe. Vinorelbin: 25 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 47,25 mg; 1 Durchstechflasche mit 50 mg pro Gabe.	Cisplatin: 381 DDD (6,75 mg) (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg) Vinorelbin: 230 DDD (7 mg) (34 Durchstechflaschen mit 50 mg)
Cisplatin + Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Cisplatin: 17 Gemcitabin: 34	Cisplatin: 75 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg pro Gabe. Gemcitabin: 1.250 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 2362,5 mg; 1 Durchstechflasche mit 2000 mg + 2 Durchstechflaschen mit 200 mg pro Gabe.	Cisplatin: 357 DDD (6,75 mg) (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg) Gemcitabin: 402 DDD (200 mg) (34 Durchstechflaschen mit 2000 mg + 68 Durchstechflaschen mit 200 mg)
Carboplatin + Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	17	Carboplatin: AUC = 5 (mg/ml x min) x (GFR = 120 (ml/min) +25) = 725 mg; 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg pro Gabe. Pemetrexed: 500 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 945 mg; 2 Durchstechflaschen mit 500 mg pro Gabe.	Carboplatin: 493 DDD (25 mg) (17 Durchstechflaschen mit 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit 150 mg) Pemetrexed: 374 DDD (43 mg) (34 Durchstechflaschen mit 500 mg)
Carboplatin + Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	17	Carboplatin: AUC = 5 (mg/ml x min) x (GFR = 120 (ml/min) +25) = 725 mg; 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg pro Gabe. Docetaxel: 75 mg/m ² KOF * 1,89 KOF = 141,75 mg; 1	Carboplatin: 493 DDD (25 mg) (17 Durchstechflaschen mit 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit 150 mg) Docetaxel: 375 DDD (6,43 mg) (17 Durchstechflaschen mit 160 mg)

			Durchstechflasche mit 160 mg pro Gabe.	
Carboplatin + Paclitaxel	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	17	Carboplatin: $AUC = 5 \text{ (mg/ml x min) x (GFR = 120 (ml/min) + 25) = 725 \text{ mg; 1}$ Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg pro Zyklus. Paclitaxel: $175 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} * 1,89 \text{ KOF} = 330,75 \text{ mg; 1}$ Durchstechflasche mit 300 mg + 1 Durchstechflasche mit 30 mg pro Zyklus.	Carboplatin: 493 DDD (25 mg) (17 Durchstechflaschen mit 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit 150 mg) Paclitaxel: 375 DDD (15 mg) (17 Durchstechflaschen mit 300 mg + 17 Durchstechflaschen mit 30 mg)
Carboplatin + Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34	Carboplatin: $AUC = 5 \text{ (mg/ml x min) x (GFR = 120 (ml/min) + 25) = 725 \text{ mg; 1}$ Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg pro Zyklus. Vinorelbin: $25 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} * 1,89 \text{ KOF} = 47,25 \text{ mg; 1}$ Durchstechflasche mit 50 mg pro Gabe.	Carboplatin: 493 DDD (25 mg) (17 Durchstechflaschen mit 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit 150 mg) Vinorelbin: 230 DDD (7 mg) (34 Durchstechflaschen mit 50 mg)
Carboplatin + Gemcitabin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Carboplatin: 17 Gemcitabin: 34	Carboplatin: $AUC = 5 \text{ (mg/ml x min) x (GFR = 120 (ml/min) + 25) = 725 \text{ mg; 1}$ Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg pro Zyklus. Gemcitabin: $1.250 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} * 1,89 \text{ KOF} = 2362,5 \text{ mg; 1}$ Durchstechflasche mit 2000 mg + 2 Durchstechflaschen mit 200 mg pro Gabe.	Carboplatin: 493 DDD (25 mg) (17 Durchstechflaschen mit 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit 150 mg) Gemcitabin: 402 DDD (200 mg) (34 Durchstechflaschen mit 2000 mg + 68 Durchstechflaschen mit 200 mg)
Vinorelbin	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	52	$25\text{-}30 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} * 1,89 \text{ KOF} = 47,25\text{-}56,7 \text{ mg; 1}$ Durchstechflasche mit 50 mg pro Gabe.	371 DDD (7 mg) (52 Durchstechflaschen mit 50 mg)
Gemcitabin	Patienten mit	39	$1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} *$	367 DDD (200 mg) (39

	fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2		1,89 KOF = 1890 mg; 1 Durchstechflasche mit 2000 mg pro Gabe.	Durchstechflaschen mit 2000 mg)
--	------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------	---------------------------------

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).

Einschätzung des Verbrauchs

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der von der angenommenen jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient pro Jahr eingeschätzt. Die Festlegung der definierten Tagesdosis (defined daily dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation entnommen (9). Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Crizotinib

Die durch das DIMDI amtlich festgelegte DDD für Crizotinib beträgt 500 mg (9). Entsprechend den Angaben der Fachinformation zur Dosierung wurde eine tägliche Dosis von 2 Kapseln à 250 mg für die Berechnung des Crizotinib-Therapieverbrauches angenommen (1). Dies ergibt eine Tagesdosis von 500 mg, die bei der angenommenen jährlichen Therapiedauer an 365 Tagen verabreicht wird. Der angenommene Therapieverbrauch für Crizotinib beträgt demnach 730 Kapseln pro Patient pro Jahr. Im Folgenden wird die Berechnungsformel des Jahresdurchschnittsverbrauchs für Crizotinib dargestellt:

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient: 365 Tage * Tagesdosis Crizotinib (2 Kapseln à 250 mg pro Tag) = 730 Kapseln à 250 mg Crizotinib pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin und Gemcitabin werden individuell in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) des Patienten dosiert. Zur Berechnung der mittleren Dosierung dieser Wirkstoffe wurde die in den Tragenden Gründen zu den G-BA-Beschlüssen zu Crizotinib und Afatinib

verwendete durchschnittliche KOF von 1,89 m² zu Grunde gelegt (10, 11). Zur Berechnung der durchschnittlichen KOF wurde vom G-BA die Du Bois-Formel herangezogen. Unterschiede zwischen Frauen und Männern wurden aufgrund des Anwendungsgebietes nicht berücksichtigt.

Die Dosisermittlung zu Carboplatin erfolgte, wie in der Fachinformation angegeben, anhand der Formel von Calvert: Dosis (mg) = angestrebter AUC-Wert (mg/ml × min) × [GFR ml/min + 25]. Zur Berechnung der Carboplatin-Dosis wurde hierbei ein AUC-Wert von 5 mg/ml × min und eine Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 120 ml/min zugrunde gelegt.

Der Verbrauch des Arzneimittels für einen Behandlungstag pro Patient sowie der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr wurden anhand der Angaben zur Dosierung gemäß der jeweiligen Fachinformation anschließend wie folgt berechnet:

Cisplatin (Kombinationstherapie mit Pemetrexed, Docetaxel oder Gemcitabin):

Die Dosierungsempfehlung pro Cisplatin-Gabe pro Behandlungszyklus beträgt 75 mg/m² KOF (2, 8).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 75 mg/m² KOF * 1,89 m² KOF = 141,75 mg.

Der Durchschnittsverbrauch von 141,75 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 100 mg je Durchstechflasche und 1 Packung mit einer Wirkstärke von 50 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 1 Packung mit 100 mg (1 Durchstechflasche) + 1 Packung mit 50 mg (1 Durchstechflasche) * 17 Behandlungstage = 17 Packungen mit 100 mg (17 Durchstechflaschen) + 17 Packungen mit 50 mg (17 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 6,75 mg) ergibt: 141,75 mg pro Behandlungstag * 17 Behandlungstage pro Jahr / 6,75 mg = 357 DDD.

Cisplatin (Kombinationstherapie mit Paclitaxel oder Vinorelbin):

Die Dosierungsempfehlung pro Cisplatin-Gabe pro Behandlungszyklus beträgt 80 mg/m² KOF (2).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: $80 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} * 1,89 \text{ m}^2 \text{ KOF} = 151,2 \text{ mg}$.

Der Durchschnittsverbrauch von 151,2 mg pro Behandlungstag entspricht 2 Packungen mit einer Wirkstärke von je 100 mg pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 2 Packungen mit je 100 mg (2 Durchstechflaschen) * 17 Behandlungstage = 34 Packungen mit 100 mg (34 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 6,75 mg) ergibt: $151,2 \text{ mg pro Behandlungstag} * 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 6,75 \text{ mg} = 381 \text{ DDD}$ (aufgerundeter Wert).

Carboplatin (Kombinationstherapie mit allen ZVT):

Die Dosierung pro Carboplatin-Gabe pro Behandlungszyklus kann laut Fachinformation nach der Formel von Calvert berechnet werden. Diese Formel wurde auch in der Studie 1014 zur Dosisermittlung verwendet und lautet: $\text{Dosis (mg)} = \text{angestrebter AUC-Wert (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$ (3, 12).

Legt man einen AUC-Wert von 5 und eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 120 zugrunde, ergibt sich daraus ein Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag von: $5 \times (120 + 25) = 725 \text{ mg}$.

Der Durchschnittsverbrauch von 725 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 600 mg je Durchstechflasche und 1 Packung mit einer Wirkstärke von 150 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 1 Packung 600 mg (1 Durchstechflasche) + 1 Packung 150 mg (1 Durchstechflasche) * 17 Behandlungstage = 17 Packungen mit 600 mg (17 Durchstechflaschen) + 17 Packungen mit 150 mg (17 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 25 mg) ergibt: $725 \text{ mg pro Behandlungstag} * 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 25 \text{ mg} = 493 \text{ DDD}$.

Pemetrexed (Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin):

Die Dosierungsempfehlung im Rahmen einer Kombinationschemotherapie pro Pemetrexed-Gabe pro Behandlungszyklus beträgt 500 mg/m² KOF (4).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 500 mg/m² KOF * 1,89 m² KOF = 945 mg.

Der Durchschnittsverbrauch von 945 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 2 Packungen mit einer Wirkstärke von 500 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (jede Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 2 Packungen (2 Durchstechflaschen) * 17 Behandlungstage = 34 Packungen (34 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 43 mg) ergibt: 945 mg pro Behandlungstag * 17 Behandlungstage pro Jahr / 43 mg = 374 DDD (aufgerundeter Wert).

Docetaxel (Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin):

Die Dosierungsempfehlung pro Docetaxel-Gabe pro Behandlungszyklus beträgt 75 mg/m² KOF (5).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 75 mg/m² KOF * 1,89 m² KOF = 141,75 mg.

Der Durchschnittsverbrauch von 141,75 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 160 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 1 Packung mit 160 mg (1 Durchstechflasche) * 17 Behandlungstage = 17 Packungen mit 160 mg (17 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 6,43 mg) ergibt: 141,75 mg pro Behandlungstag * 17 Behandlungstage pro Jahr / 6,43 mg = 375 DDD (aufgerundeter Wert).

Paclitaxel (Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin):

Die Dosierungsempfehlung pro Paclitaxel-Gabe pro Behandlungszyklus beträgt 175 mg/m² KOF (6).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 175 mg/m² KOF * 1,89 m² KOF = 330,75 mg.

Der Durchschnittsverbrauch von 330,75 mg pro Behandlungstag entspricht abgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 300 mg je Durchstechflasche und 1 Packung mit einer Wirkstärke von 30 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 1 Packung mit 300 mg (1 Durchstechflasche) + 1 Packung mit 30 mg (1 Durchstechflasche) * 17 Behandlungstage = 17 Packungen mit 300 mg (17 Durchstechflaschen) + 17 Packungen mit 30 mg (17 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 15 mg) ergibt: 330,75 mg pro Behandlungstag * 17 Behandlungstage pro Jahr / 15 mg = 375 DDD (aufgerundeter Wert).

Vinorelbin (Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin):

Die Dosierungsempfehlung pro Vinorelbin-Gabe im Rahmen einer Kombinationschemotherapie pro Behandlungszyklus beträgt 25 mg/m² KOF (7).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 25 mg/m² KOF * 1,89 m² KOF = 47,25 mg.

Der Durchschnittsverbrauch von 47,25 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 50 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 1 Packung mit 50 mg (1 Durchstechflasche) * 34 Behandlungstage = 34 Packungen mit 50 mg (34 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 7 mg) ergibt: 47,25 mg pro Behandlungstag * 34 Behandlungstage pro Jahr / 7 mg = 230 DDD (aufgerundeter Wert).

Gemcitabin (Kombinationstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin):

Die Dosierungsempfehlung pro Gemcitabin-Gabe im Rahmen einer Kombinationschemotherapie pro Behandlungszyklus beträgt 1.250 mg/m² KOF (8).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 1.250 mg/m² KOF * 1,89 m² KOF = 2.362,5 mg.

Der Durchschnittsverbrauch von 2.362,5 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 2.000 mg je Durchstechflasche + 2 Packungen mit einer Wirkstärke von 200 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 1 Packung mit 2.000 mg (1 Durchstechflasche) + 2 Packungen mit 200 mg (1 Durchstechflasche) * 34 Behandlungstage = 34 Packungen mit 2.000 mg (34 Durchstechflaschen) + 68 Packungen mit 200 mg (68 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 200 mg) ergibt: 2.362,5 mg pro Behandlungstag * 34 Behandlungstage pro Jahr / 200 mg = 402 DDD (aufgerundeter Wert).

Vinorelbin (Monotherapie):

Die Dosierungsempfehlung pro Vinorelbin-Gabe im Rahmen einer Monotherapie pro Behandlungszyklus beträgt 25-30 mg/m² KOF. Für die Berechnung des Verbrauchs wird mit einer Dosierung von 26,5 mg/m² KOF gerechnet (7).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 26,5 mg/m² KOF * 1,89 m² KOF = 50 mg (gerundeter Wert).

Der Durchschnittsverbrauch von 50 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 50 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 1 Packung mit 50 mg (1 Durchstechflasche) * 52 Behandlungstage = 52 Packungen mit 50 mg (52 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 7 mg) ergibt: 50 mg pro Behandlungstag * 52 Behandlungstage pro Jahr / 7 mg = 375 DDD (abgerundeter Wert).

Gemcitabin (Monotherapie):

Die Dosierungsempfehlung pro Gemcitabin-Gabe im Rahmen einer Monotherapie pro Behandlungszyklus beträgt 1.000 mg/m² KOF (8).

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 1.000 mg/m² KOF * 1,89 m² KOF = 1.890 mg.

Der Durchschnittsverbrauch von 1890 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 2.000 mg je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt: 1 Packung mit 2.000 mg (1 Durchstechflasche) * 39 Behandlungstage = 39 Packungen mit 2.000 mg (39 Durchstechflaschen).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 200 mg) ergibt: 1.890 mg pro Behandlungstag * 39 Behandlungstage pro Jahr / 200 mg = 367 DDD (aufgerundeter Wert).

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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Crizotinib (XALKORI, Pfizer)	6.087,77 €/Packung (60 Hartkapseln zu 250 mg, N2)	6.086,00 € (1,77 € ¹)
Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare) + Pemetrexed (Alimta, Lilly)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €/Packung (1 à 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Cisplatin 50 mg: 47,37 €/Packung (1 à 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Pemetrexed 500 mg: 2.533,24 €/Packung (1 à 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung, N1)	<u>Cisplatin 100 mg:</u> 71,39 € (1,77 € ¹ ; 3,10 € ²) <u>Cisplatin 50 mg:</u> 43,87 € (1,77 € ¹ ; 1,73 € ²) <u>Pemetrexed 500 mg:</u> 2.077,31 € (1,77 € ¹ ; 141,40 € ² ; 312,76 € ³)
Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare) + Docetaxel (Docetaxel Accord, Accord Healthcare)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €/Packung (1 à 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Cisplatin 50 mg: 47,37 €/Packung (1 à 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Docetaxel 160 mg: 1.396,73 €/Packung (1 à 160 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)	<u>Cisplatin 100 mg:</u> 71,39 € (1,77 € ¹ ; 3,10 € ²) <u>Cisplatin 50 mg:</u> 43,87 € (1,77 € ¹ ; 1,73 € ²) <u>Docetaxel 160 mg:</u> 1.329,20 € (1,77 € ¹ ; 65,76 € ²)
Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare) + Paclitaxel (Paclitaxel Hexal, Hexal)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €/Packung (1 à 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Paclitaxel 300 mg: 1.181,43 €/Packung (1 à 300 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Paclitaxel 30 mg: 127,27 €/Packung (1 à 30 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)	<u>Cisplatin 100 mg:</u> 71,39 € (1,77 € ¹ ; 3,10 € ²) <u>Paclitaxel 300 mg:</u> 1.124,11 € (1,77 € ¹ ; 55,55 € ²) <u>Paclitaxel 30 mg:</u> 119,98 € (1,77 € ¹ ; 5,52 € ²)
Cisplatin (Cisplatin Accord,	Cisplatin 100 mg: 76,26 €/Packung (1 à 100	<u>Cisplatin 100 mg:</u>

Accord Healthcare) + Vinorelbin (Vinorelbin NC, Hexal)	mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Vinorelbin 50 mg: 152,31 €/Packung (1 à 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)	71,39 € (1,77 € ¹ ; 3,10 € ²) <u>Vinorelbin 50 mg:</u> 143,83 € (1,77 € ¹ ; 6,71 € ²)
Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare) + Gemcitabin (Gemcitabin Accord 2 g, Accord Healthcare bzw. Gemcitabin Venus 200 mg, Venus Pharma)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €/Packung (1 à 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Cisplatin 50 mg: 47,37 €/Packung (1 à 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Gemcitabin 2.000 mg: 255,15 €/Packung (1 à 2.000 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung, N1) Gemcitabin 200 mg: 28,68 €/Packung (1 à 200 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, N1)	<u>Cisplatin 100 mg:</u> 71,39 € (1,77 € ¹ ; 3,10 € ²) <u>Cisplatin 50 mg:</u> 43,87 € (1,77 € ¹ ; 1,73 € ²) <u>Gemcitabin 2.000 mg:</u> 241,79 € (1,77 € ¹ ; 11,59 € ²) <u>Gemcitabin 200 mg:</u> 26,07 € (1,77 € ¹ ; 0,84 € ²)
Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Pemetrexed (Alimta, Lilly)	Carboplatin 600 mg: 333,81 €/Packung (1 à 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Carboplatin 150 mg: 91,05 €/Packung (1 à 150 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Pemetrexed 500 mg: 2.533,24 €/Packung (1 à 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung, N1)	<u>Carboplatin 600 mg:</u> 316,72 € (1,77 € ¹ ; 15,32 € ²) <u>Carboplatin 150 mg:</u> 85,48 € (1,77 € ¹ ; 3,80 € ²) <u>Pemetrexed 500 mg:</u> 2.077,31 € (1,77 € ¹ ; 141,40 € ² ; 312,76 € ³)
Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Docetaxel (Docetaxel Accord, Accord Healthcare)	Carboplatin 600 mg: 333,81 €/Packung (1 à 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Carboplatin 150 mg: 91,05 €/Packung (1 à 150 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1) Docetaxel 160 mg: 1.396,73 €/Packung (1 à 160 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)	<u>Carboplatin 600 mg:</u> 316,72 € (1,77 € ¹ ; 15,32 € ²) <u>Carboplatin 150 mg:</u> 85,48 € (1,77 € ¹ ; 3,80 € ²) <u>Docetaxel 160 mg:</u> 1.329,20 € (1,77 € ¹ ; 65,76 € ²)
Carboplatin (Carboplatin	Carboplatin 600 mg: 333,81 €/Packung (1 à	<u>Carboplatin 600 mg:</u>

Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Paclitaxel (Paclitaxel Hexal, Hexal)	<p>600 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p> <p>Carboplatin 150 mg: 91,05 €/Packung (1 à 150 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p> <p>Paclitaxel 300 mg: 1.181,43 €/Packung (1 à 300 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p> <p>Paclitaxel 30 mg: 127,27 €/Packung (1 à 30 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p>	<p>316,72 € (1,77 €¹; 15,32 €²)</p> <p><u>Carboplatin 150 mg:</u> 85,48 € (1,77 €¹; 3,80 €²)</p> <p><u>Paclitaxel 300 mg:</u> 1.124,11 € (1,77 €¹; 55,55 €²)</p> <p><u>Paclitaxel 30 mg:</u> 119,98 € (1,77 €¹; 5,52 €²)</p>
Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Vinorelbin (Vinorelbin NC, Hexal)	<p>Carboplatin 600 mg: 333,81 €/Packung (1 à 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p> <p>Carboplatin 150 mg: 91,05 €/Packung (1 à 150 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p> <p>Vinorelbin 50 mg: 152,31 €/Packung (1 à 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p>	<p><u>Carboplatin 600 mg:</u> 316,72 € (1,77 €¹; 15,32 €²)</p> <p><u>Carboplatin 150 mg:</u> 85,48 € (1,77 €¹; 3,80 €²)</p> <p><u>Vinorelbin 50 mg:</u> 143,83 € (1,77 €¹; 6,71 €²)</p>
Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Gemcitabin (Gemcitabin Accord 2 g, Accord Healthcare bzw. Gemcitabin Venus 200 mg, Venus Pharma)	<p>Carboplatin 600 mg: 333,81 €/Packung (1 à 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p> <p>Carboplatin 150 mg: 91,05 €/Packung (1 à 150 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)</p> <p>Gemcitabin 2.000 mg: 255,15 €/Packung (1 à 2.000 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung, N1)</p> <p>Gemcitabin 200 mg: 28,68 €/Packung (1 à 200 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, N1)</p>	<p><u>Carboplatin 600 mg:</u> 316,72 € (1,77 €¹; 15,32 €²)</p> <p><u>Carboplatin 150 mg:</u> 85,48 € (1,77 €¹; 3,80 €²)</p> <p><u>Gemcitabin 2.000 mg:</u> 241,79 € (1,77 €¹; 11,59 €²)</p> <p><u>Gemcitabin 200 mg:</u> 26,07 € (1,77 €¹; 0,84 €²)</p>
Vinorelbin (Vinorelbin NC, Hexal)	152,31 €/Packung (1 à 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat, N1)	143,83 € (1,77 € ¹ ; 6,71 € ²)
Gemcitabin (Gemcitabin Accord, Accord Healthcare)	255,15 €/Packung (1 à 2.000 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung, N1)	241,79 € (1,77 € ¹ ; 11,59 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V² Rabatt nach §130a Abs. 1 SGB V³ Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V

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

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenabgabepreise zu therapie- und patientengerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom Apothekenabgabepreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V
- Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V

Der Apothekenabgabepreis von Crizotinib mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 60 Hartkapseln und einer Wirkstärke von 250 mg pro Hartkapsel beträgt 6.087,77 € (inkl. 19 % MwSt) und wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 12.11.2015 entnommen (13). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 6.086,00 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Cisplatin Accord 100 mg beruht auf der Wirkstärke von 100 mg/100 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (14). Der Apothekenabgabepreis beträgt 76,26 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 3,10 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 71,39 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Cisplatin Accord 50 mg beruht auf der Wirkstärke von 50 mg/50 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (15). Der Apothekenabgabepreis beträgt 47,37 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 1,73 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 43,87 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Carboplatin Sun 600 mg beruht auf der Wirkstärke von 10 mg/ml mit 60 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat, welches gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie im Indikationsgebiet

verordnungsfähig ist, aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (16). Der Apothekenabgabepreis beträgt 333,81 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 15,32 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 316,72 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Carboplatin Sun 150 mg beruht auf der Wirkstärke von 10 mg/ml mit 15 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat, welches gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) der Arzneimittel-Richtlinie im Indikationsgebiet verordnungsfähig ist, aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (17). Der Apothekenabgabepreis beträgt 91,05 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 3,80 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 85,48 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Alimta mit der Wirkstärke von 500 mg wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 12.11.2015 entnommen (18). Der Apothekenabgabepreis beträgt 2.533,24 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 141,40 €, Preismoratorium: 312,76 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 2.077,31 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Docetaxel Accord 160 mg beruht auf der Wirkstärke von 160 mg/8 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (19). Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.396,73 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 65,76 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 1.329,20 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Paclitaxel Hexal 300 mg beruht auf der Wirkstärke von 6 mg/ml und 50 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (20). Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.181,43 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 55,55 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 1.124,11 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Paclitaxel Hexal 30 mg beruht auf der Wirkstärke von 6 mg/ml und 5 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (21). Der Apothekenabgabepreis beträgt 127,27 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 5,52 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 119,98 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Vinorelbin NC 50 mg beruht auf der Wirkstärke von 10 mg/ml und 5 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (22). Der Apothekenabgabepreis beträgt 152,31 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 6,71 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 143,83 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Gemcitabin Accord 2.000 mg beruht auf der Wirkstärke von 2 g Pulver pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (23). Der Apothekenabgabepreis beträgt 255,15 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 11,59 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 241,79 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Gemcitabin Venus 200 mg beruht auf der Wirkstärke von 200 mg Pulver pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) entnommen (24). Der Apothekenabgabepreis beträgt 28,68 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 0,84 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 26,07 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). 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 Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Crizotinib (1)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Keine		
Cisplatin (2) + Pemetrexed (4)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	1	17
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Pemetrexed: Dexamethason 4 mg oral zweimal täglich vor der Pemetrexed-Gabe (am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung)	3	51
		Prämedikation Pemetrexed: Folsäure 350 bis 1000 µg oral täglich während der sieben Tage vor der ersten Pemetrexed- Gabe (mind. 5 Dosen) und während der gesamten Behandlung	21	365
		Prämedikation Pemetrexed: Vitamin B12 eine 1000 µg intramuskuläre Injektion in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Gabe und nach jedem dritten	1	6

		Behandlungszyklus		
		Cisplatin und Pemetrexed: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34
Cisplatin (2) + Docetaxel (5)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.- Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	1	17
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Cisplatin und Docetaxel: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34
Cisplatin (2) + Paclitaxel (6)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.- Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	1	17
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg i.v.	1	17
		Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin 50 mg i.v.	1	17
		Prämedikation Paclitaxel: Cimetidin 300 mg i.v.	1	17
		Cisplatin und Paclitaxel: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34

Cisplatin (2) + Vinorelbin (7)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	1	17
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Cisplatin und Vinorelbin: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34
Cisplatin (2) + Gemcitabin (8)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	1	17
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Cisplatin und Gemcitabin: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34
Carboplatin (3) + Pemetrexed (4)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Pemetrexed: Dexamethason 4 mg oral zweimal täglich vor der Pemetrexed-Gabe (am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung)	3	51
		Prämedikation Pemetrexed: Folsäure 350 bis 1000 µg oral täglich während der sieben Tage vor der ersten Pemetrexed- Gabe (mind. 5 Dosen) und während der	21	365

		gesamten Behandlung		
		Prämedikation Pemetrexed: Vitamin B12 eine 1000 µg intramuskuläre Injektion in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Gabe und nach jedem dritten Behandlungszyklus	1	6
		Carboplatin und Pemetrexed: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34
Carboplatin (3) + Docetaxel (5)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Carboplatin und Docetaxel: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34
Carboplatin (3) + Paclitaxel (6)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg i.v.	1	17
		Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin 50 mg i.v.	1	17
		Prämedikation Paclitaxel: Cimetidin 300 mg i.v.	1	17
		Carboplatin und Paclitaxel: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34
Carboplatin (3) + Vinorelbin (7)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Carboplatin und Vinorelbin: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34
Carboplatin (3) + Gemcitabin (8)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS	Carboplatin und Gemcitabin: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	34

	von 0-2			
Vinorelbin (7)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17
Gemcitabin (8)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17

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.

Entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation für Crizotinib (1), Cisplatin (2), Carboplatin (3), Pemetrexed (4), Docetaxel (5), Paclitaxel (6), Vinorelbin (7) und Gemcitabin (7) wurden die in Tabelle 3-15 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei wurden sowohl die im Verlauf der betrachteten Therapien entstehenden Kosten der Prä- und Begleitmedikationen als auch die für die Durchführung der Therapie erforderlichen zusätzlichen Leistungen berücksichtigt. Auf Basis der herangezogenen Angaben der Fachinformationen zur Prä- und Begleitmedikationen sowie der empfohlenen Frequenz der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Mengen pro Behandlungszyklus oder Episode bzw. pro Jahr ermittelt. Bei den Angaben der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr wurden die Mengen je Behandlungszyklus mit der Anzahl der Behandlungszyklen (z.B. 17 Zyklen) pro Jahr multipliziert.

Prä- und Begleitmedikation

Pemetrexed

Zur Verminderung der Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf Hautreaktionen muss bei der Gabe von Pemetrexed am Tag vor der Gabe, am Tag der Gabe sowie am Tag nach der Gabe ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen. Aus diesen Angaben der Fachinformation geht hervor, dass eine Therapie mit Dexamethason von 2 Tabletten à 4 mg pro Behandlungstag an jeweils 3 Behandlungstagen je Zyklus durchgeführt werden muss. (4) Unter der Annahme einer einjährigen Behandlungsdauer leiten sich daraus 51 Behandlungstage pro Jahr ab.

Zur Reduktion der therapiebedingten Toxizität von Pemetrexed müssen die Patienten täglich 350 bis 1000 µg Folsäure oral erhalten. Während der 7 Tage vor der Pemetrexed-Gabe müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme während der gesamten Therapiedauer sowie 21 Tage nach der letzten Gabe von Pemetrexed fortgeführt werden. Unter der Annahme, dass die Therapie mit Folsäure als Begleitmedikation bei einer einjährigen Therapie mit Pemetrexed durchgeführt wird, ergibt sich eine Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr für 365 Tage mit Folsäure. Ausgehend von der in der Fachinformation vorgegebenen Bandbreite für die Dosierung der Folsäure wird zu Zwecken der Kostenermittlung eine Dosis von 0,8 mg als Tagesdurchschnittsverbrauch veranschlagt. Dies entspricht 0,4 mg x 2 Tabletten pro Patient pro Behandlungstag. (4)

Zugleich müssen die Patienten bei der Therapie mit Pemetrexed 1000 µg Vitamin B₁₂ als intramuskuläre Injektion in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Gabe sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus erhalten. Gemäß der Angaben der Fachinformation wird ein Verbrauch von 1 Ampulle à 1000 µg/1ml pro Behandlungstag abgeleitet. Somit ergeben sich insgesamt aufgerundet 6 Behandlungstage (17/3) unter Annahme einer einjährigen Therapiedauer. (4)

Cisplatin

Um eine ausreichende Hydrierung der Patienten unter der Therapie mit Cisplatin sicherzustellen, sind vor (mindestens 1 l) und nach (weitere 2 l) jeder Behandlung insgesamt mindestens 3 l isotonische Kochsalzlösung (0,9 %) intravenös zu verabreichen (2). Daraus ergeben sich 17 Behandlungstage mit je 3 l isotonischer Kochsalzlösung.

Bei der Therapie mit Cisplatin ist weiterhin darauf zu achten, dass bei einer Gabe von über 60 mg/m² KOF eine forcierte Diurese erforderlich ist. Diese kann laut Fachinformation durch intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) herbeigeführt werden (2). Somit ergeben sich 17 Behandlungstage mit 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung.

Paclitaxel

Laut Fachinformation muss allen Patienten vor jeder Paclitaxel-Gabe eine Prämedikation, bestehend aus Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten, verabreicht werden, um schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermeiden. Eine solche Prämedikation könnte wie folgt aussehen (6):

Dexamethason 20 mg i.v. über 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe. Dies ergibt 17 Behandlungstage mit 20 mg Dexamethason.

Diphenhydramin 50 mg i.v. über 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe. Dies ergibt 17 Behandlungstage mit 50 mg Diphenhydramin.

Cimetidin 300 mg i.v. über 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe. Dies ergibt 17 Behandlungstage mit 300 mg Cimetidin.

Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen

Zur Berechnung der Herstellungskosten für zytostatikahaltige parenterale Zubereitungen ist die Hilfstaxe (Anlage 3 der Hilfstaxe, Stand: 01.01.2015) (25) heranzuziehen, weil die aufgrund der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen entstehenden zusätzlichen Kosten nicht im in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreis einbezogen sind. Diese Zuschläge fallen für die Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Therapie pro applikationsfertiger Zubereitung an (26).

Audiometrische Untersuchung

Da unter der Therapie mit Cisplatin häufig Ototoxizitäten auftreten, soll laut Fachinformation vor Beginn der Behandlung sowie vor jedem neuen Behandlungszyklus ein Audiogramm angefertigt werden (2). Somit ergeben sich insgesamt 17 Untersuchungen unter Annahme einer einjährigen Therapiedauer.

Testung auf den ALK-Status

Crizotinib ist aufgrund seines hochspezifischen Wirkmechanismus ausschließlich bei denjenigen Patienten mit NSCLC wirksam, in deren Tumorgewebe eine ALK-Fusion nachweisbar ist. Für die Auswahl von Patienten zur Behandlung mit Crizotinib ist daher ein akkurates und validiertes ALK-Nachweisverfahren erforderlich (1).

Die sofortige Verfügbarkeit von Crizotinib für betroffene Patienten ist aufgrund der ausgesprochen ungünstigen Überlebensprognose des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms von hoher Bedeutung. Daher sollten ab dem Zeitpunkt der Zulassung von Crizotinib sämtliche in Frage kommenden Patienten routinemäßig auf den ALK-Status getestet werden. Die aktuelle ESMO-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des metastasierten NSCLC aus dem Jahr 2014 sowie die aktuelle Fassung der DGHO-Leitlinie zum NSCLC empfehlen routinemäßiges Testen auf ALK-Genrearrangements analog zu dem EGFR-Mutationsstatus vor Beginn der Erstlinientherapie (27, 28).

Die Diagnostik erfolgt daher nicht allein für Patienten, die anschließend eine Behandlung mit Crizotinib erhalten, sondern stellt unabhängig von dem im Nachgang gewählten Therapieregime die molekulare Basisdiagnostik dar.

Die Einstufung der ALK-Testung als Routinediagnostik war daher bereits zum ersten Bewertungszeitpunkt von Crizotinib als sachgerecht anzusehen und wurde vom G-BA anerkannt (10). Die Kosten für diagnostische Tests, deren Ziel die Prüfung der Voraussetzung zur Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ist, sind daher Crizotinib nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zuzurechnen.

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 € ^a
Crizotinib (Xalkori [®] , Pfizer): keine	0,00 € pro Behandlungstag
Prämedikation Pemetrexed: Dexamethason 8 mg (DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg Tabletten)	4,65 € pro Behandlungstag ^b
Prä- und Begleitmedikation Pemetrexed: Folsäure (Folverlan 0,4 mg)	0,24 € pro Behandlungstag ^b
Prä- und Begleitmedikation Pemetrexed: Vitamin B12 (Vitamin B12 1000 µg inject JENAPHARM)	0,82 € pro Behandlungstag ^b
Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg. (ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P Inj.-Lösung)	10,31 € pro Behandlungstag ^b
Prämedikation Cisplatin: Mannitol 10 % Inf.-Lsg. (MANNITOL Inf.-Lsg. 10)	9,11 € pro Behandlungstag ^b
Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg (DEXAHEXAL 8 mg/2 ml Injektionslösung + DEXA RATIOPHARM 4 mg Injektionslösung Ampullen)	29,82 € pro Behandlungstag ^b
Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin 50 mg (DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung)	3,19 € pro Behandlungstag ^b
Prämedikation Paclitaxel: Cimetidin 300 mg (TAGAMET Ampullen 200 mg/2 ml Ampullen)	3,32 € pro Behandlungstag ^b
Alle zweckmäßigen Vergleichstherapien (Cisplatin + Pemetrexed, Cisplatin + Docetaxel, Cisplatin + Paclitaxel, Cisplatin + Vinorelbin, Cisplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Docetaxel, Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Vinorelbin, Carboplatin + Gemcitabin, Vinorelbin, Gemcitabin): Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 € pro Zubereitung
Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM Ziffer 09320)	15,10 € pro Untersuchung

^a Die Berechnung der Kosteneinheit basiert auf gerundeten Zahlen.

^b Die Kosten pro Behandlungstag ergeben sich aus den Apothekenabgabepreisen abzüglich der Rabatte.

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

Die oben aufgeführten Kosten pro Einheit in € für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berechnen sich wie folgt:

Prä- und Begleitmedikation

Dexamethason (4 mg)

Der Wirkstoff Dexamethason (orale Darreichungsformen) unterliegt einer Festbetragsregelung. Der Apothekenverkaufspreis für DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg Tabletten mit der preisgünstigsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (Dexamethason 100 Tabletten à 4 mg) wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 12.11.2015 entnommen und beträgt 79,19 €. Der Festbetrag für die genannte Wirkstärken-Packungsgrößenkombination beträgt 79,21 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 77,42 € pro Packung. (29)

Daraus ergeben sich Kosten pro Tablette von 0,77 € (77,42 € pro Packung / 100 Tabletten pro Packung) und Kosten pro Zyklus von 4,65 € (2 x 1 Tablette mit 4 mg am Tag vor der Behandlung, am Tag der Behandlung sowie am Tag nach der Behandlung mit Pemetrexed).

Folsäure

Zur Ermittlung der Kosten für Folsäure wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V
- Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V
- Generika-Rabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V

Als therapiegerecht für die Folsäure-Gabe wurde die Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von 100 Tabletten à 0,4 mg gewählt. Als preisgünstigstes Präparat entsprechend Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) (30) wurde Folverlan 0,4 mg ausgewählt. Der Apothekenabgabepreis beträgt 14,24 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 0,71 €, Herstellerrabatt: 0,40 €, Preismoratorium: 0,39 €, Generika-Rabatt: 0,66 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 12,08 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis und dem Tagesdurchschnittsverbrauch werden die Kosten pro Behandlungstag mit 0,24 € (12,08 € pro Packung / 100 Tabletten * 2 Tabletten pro Behandlungstag) ermittelt.

Vitamin B₁₂

Der Wirkstoff Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) zur Injektion unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V und der Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V berücksichtigt werden müssen.

Als therapiegerecht für die parenterale Verabreichung von Vitamin B₁₂ Injektionslösung wurde die Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von 5 Ampullen à 1000 µg/1 ml bestimmt. Als preisgünstigstes Präparat entsprechend der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) (31) wurde Vitamin B₁₂ 1000 µg inject JENAPHARM gewählt. Der Festbetrag beträgt 4,49 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 0,22 €, Generikarabatt: 0,15 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 4,12 € pro Packung.

Daraus ergeben sich Kosten pro Behandlungstag von 0,82 € (4,12 € pro Packung / 5 Ampullen pro Packung * 1 Ampulle à 1000 µg / 1 ml pro Tag).

Isotonische Kochsalzlösung

Zur Ermittlung der Kosten für die isotonische Kochsalzlösung wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V
- Generika-Rabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V

Als therapiegerecht für die parenterale Verabreichung einer 0,9%-igen isotonischen Kochsalzlösung wurde die Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von 10 Flaschen à 1000 ml bestimmt. Als preisgünstigstes Präparat entsprechend der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) (32) wurde ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P Inj.-Lösung gewählt. Der Apothekenabgabepreis beträgt 39,75 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,99 €, Herstellerrabatt: 1,27 €, Generikarabatt: 2,12 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 34,37 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis und dem Tagesdurchschnittsverbrauch von 3 l werden die Kosten pro Behandlungstag mit 10,31 € (34,37 € pro Packung / 10 Flaschen * 3 Flaschen pro Behandlungstag) ermittelt.

Mannitol

Zur Ermittlung der Kosten für Mannitol wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V

- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V
- Generika-Rabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V

Als therapiegerecht für die parenterale Verabreichung von 37,5 g Mannitol als 10%-Lösung wurde die Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von 10 Flaschen à 500 ml (entspricht 50 g) bestimmt. Als preisgünstigstes Präparat entsprechend der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) (33) wurde MANNITOL Inf.-Lsg. 10 gewählt. Der Apothekenabgabepreis beträgt 106,22 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 5,31 €, Herstellerrabatt: 3,68 €, Generikarabatt: 6,13 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 91,10 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis und dem Tagesdurchschnittsverbrauch von 37,5 g werden die Kosten pro Behandlungstag mit 9,11 € (91,10 € pro Packung / 10 Flaschen; ohne Berücksichtigung des Verwurfs) ermittelt.

Dexamethason (20 mg)

Der Wirkstoff Dexamethason (Infusionslösung) unterliegt einer Festbetragsregelung. Der Apothekenverkaufspreis für Dexamethason 8 mg und Dexamethason 4 mg mit der preisgünstigsten Einzelpackung (DEXAHEXAL 8 mg/2 ml Injektionslösung bzw. DEXA RATIOPHARM 4 mg Injektionslösung Ampullen) wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 12.11.2015 entnommen und beträgt 11,75 € bzw. 11,63 € (34, 35). Der Festbetrag für die genannten Wirkstärken-Packungsgrößenkombinationen beträgt 12,10 € bzw. 11,70 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 9,98 € bzw. 9,86 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis und dem Tagesdurchschnittsverbrauch von 20 mg werden die Kosten pro Behandlungstag mit 29,82 € (2 Packungen à 8 mg zu je 9,98 € + 1 Packung à 4 mg zu 9,86 €) ermittelt.

Diphenhydramin (50 mg)

Zur Ermittlung der Kosten für Diphenhydramin wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 SGB V

Als therapiegerecht für die parenterale Verabreichung von 50 mg Diphenhydramin wurde die Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von 5 Ampullen à 10 ml (entspricht 62 mg) bestimmt. Als preisgünstigstes Präparat entsprechend der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) (36) wurde DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung gewählt. Der Apothekenabgabepreis beträgt 18,04 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich

vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Herstellerrabatt: 0,33) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 15,94 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis und dem Tagesdurchschnittsverbrauch von 50 mg werden die Kosten pro Behandlungstag mit 3,19 € (15,94 € pro Packung / 5 Ampullen; ohne Berücksichtigung des Verwurfs) ermittelt.

Cimetidin (300 mg)

Der Wirkstoff Cimetidin zur Injektion unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V berücksichtigt werden muss.

Als therapiegerecht für die parenterale Verabreichung von Vitamin B12 Injektionslösung wurde die Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von 10 Ampullen à 200 mg bestimmt. Als preisgünstigstes Präparat entsprechend der Lauer-Taxe (Preisstand 12.11.2015, Online-Version) (37) wurde TAGAMET Ampullen gewählt. Der Apothekenabgabepreis beträgt 18,99 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Generikarabatt: 0,63 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 16,59 € pro Packung.

Daraus ergeben sich Kosten pro Behandlungstag von 3,32 € (16,59 € pro Packung / 10 Ampullen pro Packung * 2 Ampulle à 200 mg pro Tag; ohne Berücksichtigung des Verwurfs).

Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen

Nach der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015) fallen die Zuschläge für die Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Therapie von maximal 81,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an (25).

Audiometrische Untersuchung

Für die tonschwellenaudiometrische Untersuchung (inkl. Audiogramm) fallen gemäß EBM-Katalog (EBM Ziffer 09320) 15,10 € pro Untersuchung an.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in €
Crizotinib (Xalkori®, Pfizer)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Keine	0 €	0 €
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l /Tag	175,27 €	118.833,06 €
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	105.001,86 €
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	256,70 €	174.042,60 €
		Prämedikation Pemetrexed: Dexamethason 4 mg oral zweimal täglich vor der Pemetrexed-Gabe (am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung)	78,54 €	53.250,12 €
		Prämedikation Pemetrexed: Folsäure 350 bis 1000 µg oral täglich während der sieben Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe (mind. 5 Dosen) und während der gesamten Behandlung	87,60 €	59.392,80 €
		Prämedikation	4,92 €	3.335,76 €

		Pemetrexed: Vitamin B12 eine 1000 µg intramuskuläre Injektion in der Woche vor der Pemetrexed-Gabe und nach jedem dritten Behandlungszyklus		
		Cisplatin und Pemetrexed: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
		Gesamt:	3.511,90 €	2.381.068,20 €
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Docetaxel (Docetaxel Accord®, Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l /Tag	175,27 €	118.833,06 €
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	105.001,86 €
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	256,70 €	174.042,60 €
		Cisplatin und Docetaxel: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
		Gesamt:	3.340,84 €	2.265.089,52 €
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Paclitaxel (Paclitaxel Heaxl®, Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l /Tag	175,27 €	118.833,06 €
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	105.001,86 €
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	256,70 €	174.042,60 €

		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg i.v.	506,94 €	343.705,32 €
		Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin 50 mg i.v.	54,23 €	36.767,94 €
		Prämedikation Paclitaxel: Cimetidin 300 mg i.v.	56,44 €	38.266,32 €
		Cisplatin und Paclitaxel: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
		Gesamt:	3.958,45 €	2.683.829,10 €
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l /Tag	175,27 €	118.833,06 €
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	105.001,86 €
		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometri sche Untersuchung	256,70 €	174.042,60 €
		Cisplatin und Vinorelbin: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
		Gesamt:	3.340,84 €	2.265.089,52 €
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Gemcitabin (Gemcitabin Accord®, Accord Healthcare bzw. Gemcitabin Venus®, Venus Pharma)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l /Tag	175,27 €	118.833,06 €
		Prämedikation Cisplatin (Forcierte Diurese): Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	105.001,86 €

		Voruntersuchung Cisplatin: Tonschwellenaudiometri- sche Untersuchung	256,70 €	174.042,60 €
		Cisplatin und Gemcitabin: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
		Gesamt:	3.340,84 €	2.265.089,52 €
Carboplatin (Carboplatin Sun [®] , Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Pemetrexed (Alimta [®] , Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Pemetrexed: Dexamethason 4 mg oral zweimal täglich vor der Pemetrexed-Gabe (am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung)	78,54 €	53.250,12 €
		Prämedikation Pemetrexed: Folsäure 350 bis 1000 µg oral täglich während der sieben Tage vor der ersten Pemetrexed- Gabe (mind. 5 Dosen) und während der gesamten Behandlung	87,60 €	59.392,80 €
		Prämedikation Pemetrexed: Vitamin B12 eine 1000 µg intramuskuläre Injektion in der Woche vor der Pemetrexed-Gabe und nach jedem dritten Behandlungszyklus	4,92 €	3.335,76 €
		Carboplatin und Pemetrexed: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
		Gesamt:	2.925,06 €	1.983.190,68 €
Carboplatin (Carboplatin Sun [®] , Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht- vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Carboplatin und Docetaxel: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €

Carboplatin (Carboplatin Sun [®] , Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Paclitaxel (Paclitaxel Heaxl [®] , Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg i.v.	506,94 €	343.705,32 €
		Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin 60 mg i.v.	54,23 €	36.767,94 €
		Prämedikation Paclitaxel: Cimetidin 300 mg i.v.	56,44 €	38.266,32 €
		Carboplatin und Paclitaxel: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
		Gesamt:	3.371,61 €	2.285.951,58 €
Carboplatin (Carboplatin Sun [®] , Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Carboplatin und Vinorelbin: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
Carboplatin (Carboplatin Sun [®] , Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Gemcitabin (Gemcitabin Accord [®] , Accord Healthcare bzw. Gemcitabin Venus [®] , Venus Pharma)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	Carboplatin und Gemcitabin: Jeweils Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	1.867.212,00 €
Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	4.212,00 €	2.855.736,00 €
Gemcitabin (Gemcitabin Accord [®] , Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3.159,00 €	2.141.802,00 €

	NSCLC mit einem ECOG-PS von 2			
--	-------------------------------------	--	--	--

* Die Berechnungen der Zusatzkosten pro Patient pro Jahr basieren auf gerundeten Zahlen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in €^a
Crizotinib (XALKORI®, Pfizer)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	74.046,33	50.203.411,74
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	76.099,86	51.595.705,08
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Docetaxel (Docetaxel Accord®, Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	27.896,66	18.913.935,48
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Paclitaxel (Paclitaxel Hexal®, Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	27.535,24	18.668.892,72
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	10.658,32	7.226.340,96
Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Gemcitabin (Gemcitabin Accord® 2 g, Accord Healthcare bzw. Gemcitabin Venus® 200 mg, Venus Pharma)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	15.293,88	10.369.250,64
Carboplatin (Carboplatin Sun®, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	80.391,00	54.505.098,00
Carboplatin (Carboplatin Sun®, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Docetaxel (Docetaxel Accord®, Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	32.187,80	21.823.328,40
Carboplatin (Carboplatin Sun®, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Paclitaxel (Paclitaxel Hexal®, Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem	31.358,54	21.261.090,12

	ECOG-PS von 0-2		
Carboplatin (Carboplatin Sun [®] , Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	14.481,62	9.818.538,36
Carboplatin (Carboplatin Sun [®] , Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Gemcitabin (Gemcitabin Accord [®] 2 g, Accord Healthcare bzw. Gemcitabin Venus [®] 200 mg, Venus Pharma)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	19.585,02	13.278.643,56
Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	11.691,16	432.572,92
Gemcitabin (Gemcitabin Accord [®] , Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	12.588,81	465.785,97

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten wurden zunächst die Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Crizotinib

Von Crizotinib werden 2 Kapseln à 250 mg täglich gegeben, eine Betrachtung auf Basis vollständiger Packungen zur Berechnung der Arzneimittelkosten führt zur Überschätzung der Jahrestherapiekosten von Crizotinib. Deshalb eignet sich eine standardisierte Kostenerhebung auf Packungsebene für Crizotinib nicht. Für die Darstellung der tatsächlich anfallenden Therapiekosten pro Patient pro Jahr wurde auf die Kosten pro Kapsel à 250 mg Bezug genommen.

6.086,00 € pro Packung entspricht 101,43 € pro Kapsel * 730 = 74.046,33 €

Cisplatin+Pemetrexed

Für Cisplatin+Pemetrexed enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Cisplatin und Pemetrexed erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin und Pemetrexed berechnet.

Cisplatin

71,39 € pro 100 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 1.213,63 € pro Patient pro Jahr

43,87 € pro 50 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 745,79 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Cisplatin in Höhe von 1.959,42 € pro Patient pro Jahr.

Pemetrexed

2.077,31 € pro Packung * 34 Packungen pro Jahr (bzw. 34 Durchstechflaschen) = 70.628,54 € pro Patient pro Jahr

Cisplatin+Pemetrexed

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Pemetrexed + Cisplatin in Höhe von 72.587,96 € (70.628,54 € + 1.959,42 €) pro Patient pro Jahr.

Cisplatin+Docetaxel

Für Cisplatin+Docetaxel enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Cisplatin und Docetaxel erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin und Docetaxel berechnet.

Cisplatin

71,39 € pro 100 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 1.213,63 € pro Patient pro Jahr

43,87 € pro 50 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 745,79 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Cisplatin in Höhe von 1.959,42 € pro Patient pro Jahr.

Docetaxel

1.329,20 € pro Packung * 17 Packungen pro Jahr (bzw. 17 Durchstechflaschen) = 22.596,40 € pro Patient pro Jahr

Cisplatin+Docetaxel

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Cisplatin+Docetaxel in Höhe von 24.555,82 € (22.596,40 € + 1.959,42 €) pro Patient pro Jahr.

Cisplatin+Paclitaxel

Für Cisplatin+Paclitaxel enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Cisplatin und Paclitaxel erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin und Paclitaxel berechnet.

Cisplatin

71,39 € pro 100 mg-Packung * 34 Packungen pro Jahr (entspricht 34 Durchstechflaschen) = 2.427,26 € pro Patient pro Jahr

Paclitaxel

1.124,11 € pro 300 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 19.109,87 € pro Patient pro Jahr

119,98 € pro 30 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 2.039,66 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Paclitaxel in Höhe von 21.149,53 € pro Patient pro Jahr.

Cisplatin+Paclitaxel

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Cisplatin+Paclitaxel in Höhe von 23.576,79 € (21.149,53 € + 2.427,26 €) pro Patient pro Jahr.

Cisplatin+Vinorelbin

Für Cisplatin+Vinorelbin enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Cisplatin und Vinorelbin erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin und Vinorelbin berechnet.

Cisplatin

71,39 € pro 100 mg-Packung * 34 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 2.427,26 € pro Patient pro Jahr

Vinorelbin

143,83 € pro Packung * 34 Packungen pro Jahr (bzw. 34 Durchstechflaschen) = 4.890,22 € pro Patient pro Jahr

Cisplatin+Vinorelbin

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Cisplatin+Vinorelbin in Höhe von 7.317,48 € (4.890,22 € + 2.427,26 €) pro Patient pro Jahr.

Cisplatin+Gemcitabin

Für Cisplatin+Gemcitabin enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Cisplatin und Gemcitabin erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin und Gemcitabin berechnet.

Cisplatin

71,39 € pro 100 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 1.213,63 € pro Patient pro Jahr

43,87 € pro 50 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) =
745,79 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Cisplatin in Höhe von 1.959,42 €
pro Patient pro Jahr.

Gemcitabin

241,79 € pro 2.000 mg-Packung * 34 Packungen pro Jahr (entspricht 34 Durchstechflaschen)
= 8.220,86 € pro Patient pro Jahr

26,07 € pro 200 mg-Packung * 68 Packungen pro Jahr (entspricht 68 Durchstechflaschen) =
1.772,76 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Gemcitabin in Höhe von 9.993,62 €
pro Patient pro Jahr.

Cisplatin+Gemcitabin

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Cisplatin+Gemcitabin in Höhe von
11.953,04 € (9.993,62 € + 1.959,42 €) pro Patient pro Jahr.

Carboplatin+Pemetrexed

Für Carboplatin+Pemetrexed enthält jede der ausgewählten Packungen eine
Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen
angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Carboplatin und Pemetrexed erfolgt daher die
Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen
Vergleichstherapien Carboplatin und Pemetrexed berechnet.

Carboplatin

316,72 € pro 600 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) =
5.384,24 € pro Patient pro Jahr

85,48 € pro 150 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) =
1.453,16 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Carboplatin in Höhe von 6.837,40 €
pro Patient pro Jahr.

Pemetrexed

2.077,31 € pro Packung * 34 Packungen pro Jahr (bzw. 34 Durchstechflaschen) = 70.628,54 € pro Patient pro Jahr

Carboplatin+Pemetrexed

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Carboplatin+Pemetrexed in Höhe von 77.465,94 € (70.628,54 € + 6.837,40 €) pro Patient pro Jahr.

Carboplatin+Docetaxel

Für Carboplatin+Docetaxel enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Carboplatin und Docetaxel erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Carboplatin und Docetaxel berechnet.

Carboplatin

316,72 € pro 600 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 5.384,24 € pro Patient pro Jahr

85,48 € pro 150 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 1.453,16 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Carboplatin in Höhe von 6.837,40 € pro Patient pro Jahr.

Docetaxel

1.329,20 € pro Packung * 17 Packungen pro Jahr (bzw. 17 Durchstechflaschen) = 22.596,40 € pro Patient pro Jahr

Carboplatin+Docetaxel

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Carboplatin+Docetaxel in Höhe von 29.433,80 € (22.596,40 € + 6.837,40 €) pro Patient pro Jahr.

Carboplatin+Paclitaxel

Für Carboplatin+Paclitaxel enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Carboplatin und Paclitaxel erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Carboplatin und Paclitaxel berechnet.

Carboplatin

316,72 € pro 600 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 5.384,24 € pro Patient pro Jahr

85,48 € pro 150 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 1.453,16 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Carboplatin in Höhe von 6.837,40 € pro Patient pro Jahr.

Paclitaxel

1.124,11 € pro 300 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 19.109,87 € pro Patient pro Jahr

119,98 € pro 30 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 2.039,66 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Paclitaxel in Höhe von 21.149,53 € pro Patient pro Jahr.

Carboplatin+Paclitaxel

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Carboplatin+Paclitaxel in Höhe von 27.986,93 € (21.149,53 € + 6.837,40 €) pro Patient pro Jahr.

Carboplatin+Vinorelbin

Für Carboplatin+Vinorelbin enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Carboplatin und Vinorelbin erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Carboplatin und Vinorelbin berechnet.

Carboplatin

316,72 € pro 600 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 5.384,24 € pro Patient pro Jahr

85,48 € pro 150 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 1.453,16 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Carboplatin in Höhe von 6.837,40 € pro Patient pro Jahr.

Vinorelbin

143,83 € pro Packung * 34 Packungen pro Jahr (bzw. 34 Durchstechflaschen) = 4.890,22 € pro Patient pro Jahr

Carboplatin+Vinorelbin

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Carboplatin+Vinorelbin in Höhe von 11.727,62 € (4.890,22 € + 6.837,40 €) pro Patient pro Jahr.

Carboplatin+Gemcitabin

Für Carboplatin+Gemcitabin enthält jede der ausgewählten Packungen eine Durchstechflasche/Infusionsflasche. Es wird angenommen, dass die Restmengen angebrochener Flaschen verworfen werden. Für Carboplatin und Gemcitabin erfolgt daher die Berechnung auf Basis ganzer Packungen.

Im Folgenden werden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Carboplatin und Gemcitabin berechnet.

Carboplatin

316,72 € pro 600 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 5.384,24 € pro Patient pro Jahr

85,48 € pro 150 mg-Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 1.453,16 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Carboplatin in Höhe von 6.837,40 € pro Patient pro Jahr.

Gemcitabin

241,79 € pro 2.000 mg-Packung * 34 Packungen pro Jahr (entspricht 34 Durchstechflaschen)
= 8.220,86 € pro Patient pro Jahr

26,07 € pro 200 mg-Packung * 68 Packungen pro Jahr (entspricht 68 Durchstechflaschen) =
1.772,76 € pro Patient pro Jahr

Insgesamt ergeben sich daraus Medikamenten-Kosten für Gemcitabin in Höhe von 9.993,62 € pro Patient pro Jahr.

Carboplatin+Gemcitabin

Insgesamt ergeben sich Medikamenten-Kosten für Carboplatin+Gemcitabin in Höhe von 16.831,02 € (9.993,62 € + 6.837,40 €) pro Patient pro Jahr.

Vinorelbin

143,83 € pro Packung * 52 Packungen pro Jahr (bzw. 52 Durchstechflaschen) = 7.479,16 € pro Patient pro Jahr

Gemcitabin

241,79 € pro 2.000 mg-Packung * 39 Packungen pro Jahr (entspricht 39 Durchstechflaschen)
= 9.429,81 € pro Patient pro Jahr

Jahrestherapiekosten

Wie in Abschnitt 3.2.5 beschrieben, ist die Zielpopulation identisch mit der Population mit Zusatznutzen und umfasst 678 Patienten innerhalb der GKV. Somit kommen insgesamt 678 gesetzlich krankenversicherte Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC für die Behandlung mit Crizotinib sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Cisplatin+Pemetrexed, Cisplatin+Docetaxel, Cisplatin+Paclitaxel, Cisplatin+Vinorelbin, Cisplatin+Gemcitabin, Carboplatin+Pemetrexed, Carboplatin+Docetaxel, Carboplatin+Paclitaxel, Carboplatin+Vinorelbin und Carboplatin+Gemcitabin in Frage. Für die Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin kommen 37 NSCLC-Patienten innerhalb der GKV in Frage. Die Population, die für eine Monotherapie in Frage kommt, errechnet sich aus dem Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 2 (21,3 %) (38) an der Zielpopulation und davon dem Anteil derer, die mit ECOG-PS 2 eine Monotherapie erhalten (21,3 %) (39). Der letztgenannte Anteil stammt aus einer Sonderauswertung des klinischen Tumorregisters Lungenkarzinom von iOMEDICO und stellt mit ca. 110 teilnehmenden Zentren (überwiegend niedergelassenen Hämatologen und

Onkologen) und über 1.000 Patienten in der Auswertung eine aktuelle und repräsentative Schätzung aus dem deutschen Versorgungsalltag dar.

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den Jahrestherapiekosten für die erforderlichen Medikamente und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basierend auf der Fachinformation. Letztere können jeweils aus Tabelle 3-17 entnommen werden.

Crizotinib

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Crizotinib insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV für das bewertete Arzneimittel in Höhe von 50.203.411,74 € ($74.046,33 \text{ €} * 678 \text{ Patienten}$).

Cisplatin+Pemetexed

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 72.587,96 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 3.511,90 € = 76.099,86 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Cisplatin+Pemetrexed insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 51.595.705,08 € ($76.099,86 \text{ €} * 678 \text{ Patienten}$).

Cisplatin+Docetaxel

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 24.555,82 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 3.340,84 € = 27.896,66 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Cisplatin+Docetaxel insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 18.913.935,48 € ($27.896,66 \text{ €} * 678 \text{ Patienten}$).

Cisplatin+Paclitaxel

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 23.576,79 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 3.958,45 € = 27.535,24 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Cisplatin+Paclitaxel insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 18.668.892,72 € (27.535,24 € * 678 Patienten).

Cisplatin+Vinorelbin

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 7.317,48 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 3.340,84 € = 10.658,32 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Cisplatin+Vinorelbin insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 7.226.340,96 € (10.658,32 € * 678 Patienten).

Cisplatin+Gemcitabin

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 11.953,04 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 3.340,84 € = 15.293,88 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Cisplatin+Gemcitabin insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 10.369.250,64 € (15.293,88 € * 678 Patienten).

Carboplatin+Pemetrexed

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 77.465,94 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 2.925,06 € = 80.391,00 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Carboplatin+Pemetrexed insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 54.505.098,00 € (80.391,00 € * 678 Patienten).

Carboplatin+Docetaxel

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 29.433,80 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 2.754,00 € = 32.187,80 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Carboplatin+Docetaxel insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 21.823.328,40 € (32.187,80 € * 678 Patienten).

Carboplatin+Paclitaxel

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 27.986,93 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 3.371,61 € = 31.358,54 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Carboplatin+Paclitaxel insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 21.261.090,12 € (31.358,54 € * 678 Patienten).

Carboplatin+Vinorelbin

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 11.727,62 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 2.754,00 € = 14.481,62 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Carboplatin+Vinorelbin insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 9.818.538,36 € (14.481,62 € * 678 Patienten).

Carboplatin+Gemcitabin

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 16.831,02 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 2.754,00 € = 19.585,02 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Carboplatin+Gemcitabin insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 13.278.643,56 € (19.585,02 € * 678 Patienten).

Vinorelbin

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 7.479,16 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 4.212,00 € = 11.691,16 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der in diesem Abschnitt geschätzten Population, die für eine Monotherapie in Frage kommt, ergeben sich für die Therapie mit Vinorelbin insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 432.572,92 € (11.691,16 € * 37 Patienten).

Gemcitabin

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 9.429,81 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 3.159,00 € = 12.588,81 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der in diesem Abschnitt geschätzten Population, die für eine Monotherapie in Frage kommt, ergeben sich für die Therapie mit Vinorelbin insgesamt Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 465.785,97 € (12.588,81 € * 37 Patienten).

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.

Die Zahl der jährlich zu behandelnden GKV-Patienten mit Behandlungsindikation des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und Zusatznutzen wurde in Abschnitt 3.2.3 auf insgesamt 678 Patienten geschätzt.

Mit Crizotinib steht zwar erstmals eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit ALK-positivem NSCLC in der Erstlinienbehandlung zur Verfügung, dennoch kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle in Frage kommenden Patienten mit Crizotinib behandelt werden. Dies liegt zum einen daran, dass platinhaltige Kombinationschemotherapien einen hohen Stellenwert in der Versorgung von nicht vorbehandelten NSCLC-Patienten besitzen (39). Zum anderen kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle NSCLC-Patienten zukünftig vor Beginn der Erstlinientherapie (oder überhaupt) auf den ALK-Status ihres Tumorgewebes getestet werden. Eine aktuelle Untersuchung aus Deutschland zeigt, dass selbst bei den schon länger etablierten Therapien für Patienten mit EGFR-positivem NSCLC die Testrate nur bei 78 % liegt (40).

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.

Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten für Crizotinib in der vorliegenden Indikation geringer ausfallen als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet Pfizer auf eine Bezifferung der Änderung der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden anhand der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (41) und den Fachinformationen zu Crizotinib, Cisplatin, Carboplatin, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin und Gemcitabin (1-8) identifiziert.

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (9).

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Steuer mit dem Informationsstand November 2015 (13-24, 29-37).

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5).

Die EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (42).

Für die Angaben zu den epidemiologischen Kennzahlen wurde gezielt nach Aktualisierungen der in Modul 3 des Nutzendossiers zu Crizotinib bei vorbehandelten Patienten verwendeten Quellen gesucht (beispielsweise: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Robert-Koch-Institut, Tumorregister München, Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Zusätzlich wurden aktuelle Quellen herangezogen, die Pfizer bekannt waren bzw. die im Rahmen des Lebenszyklus‘ von Crizotinib inzwischen entstanden sind oder aktualisiert wurden (z.B. Risk Management Plan). Weiterhin wurde eine Sonderauswertung aus dem Tumorregister Lungenkarzinom (iOMEDICO) herangezogen (39). Die Kriterien, nach denen die schließlich resultierenden Quellen ausgewählt wurden, sind in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 jeweils genannt und begründet.

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. Pfizer. Fachinformation XALKORI 200/ 250mg Hartkapseln. Stand: November 2015.
2. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac®. Stand: Januar 2014.
3. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2015.
4. Lilly. Fachinformation Alimta 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2012.
5. TEVA GmbH. Fachinformation Docetaxel Teva 80 mg. Stand: August 2010.
6. Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2014.
7. TEVA GmbH. Fachinformation Vinorelbin Teva® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2011.
8. TEVA GmbH. Fachinformation Gemcitabin Teva® 40 mg/ml. Stand: November 2011.
9. DIMDI. 2015. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015;

Abrufbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/> [Zugriff am: 10.03.2015].

10. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Crizotinib. 2013.
11. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Afatinib. 2014.
12. Pfizer. Clinical Study Report A8081014. Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Crizotinib versus Pemetrexed/Cisplatin or Pemetrexed/Carboplatin in Previously Untreated Patients with Non-Squamous Carcinoma of the Lung Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Version: 2014 July 21. 2014.
13. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: XALKORI 250 mg Hartkapseln; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
14. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: Cisplatin Accord 100 mg/100 ml Infusionslösungs-Konzentrat; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
15. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: Cisplatin Accord 50 mg/50 ml Infusionslösungs-Konzentrat; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
16. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: Carboplatin Sun 10 mg/ml Infusionslösungskonzentrat 60 ml; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
17. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: Carboplatin Sun 10 mg/ml Infusionslösungskonzentrat 15 ml; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
18. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
19. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: DOCETAXEL Accord 160 mg/8 ml Infusionslösungs-Konzentrat; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
20. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: PACLITAXEL HEXAL 6 mg/ml 300mg Infusionslösungs-Konzentrat; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
21. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: PACLITAXEL HEXAL 6 mg/ml 30mg Infusionslösungs-Konzentrat; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
22. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: VINOUREBIN NC 10 mg/ml Infusionslösungs-Konzentrat; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
23. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: GEMCITABIN Accord 2 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
24. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: GEMCITABIN Venus 200 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
25. GKV-SV. 2015. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit

- Stand 1. Januar 2015; Abrufbar unter: <http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp> [Zugriff am: 10.03.2015].
26. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil. Datum der Veröffentlichung: 01. Oktober 2012.
27. Reck, M, Popat, S, Reinmuth, N, De Ruysscher, D, Kerr, KM, Peters, S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii27-iii39.
28. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie der DGHO. 2015.
29. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg Tabletten; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
30. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: FOLVERLAN 0,4mg Tabletten; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
31. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: Vitamin B12 1000 µg inject JENAPHARM; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
32. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: Isotonische Natriumchlorid Demo P Inj.-Lösung; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
33. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: Mannitol Inf.-Lsg. 10; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
34. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: DEXAHEXAL 8 mg/2 ml Injektionslösung Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
35. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: DEXA RATIOPHARM 4 mg Injektionslösung; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
36. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: DIMENHYDRINAT-hameln 6,2 mg/ml Injektionslösung; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
37. Lauer-Taxe online. Stand: November 2015. Preisinformation: TAGAMET Ampullen; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 12.11.2015].
38. Vardy, J, Dadasovich, R, Beale, P, Boyer, M, Clarke, SJ. Eligibility of patients with advanced non-small cell lung cancer for phase III chemotherapy trials. *BMC Cancer.* 2009;9:130.
39. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2015). 2015.
40. Ostermann, H, Ukena, D, Radke, S. Werden Leitlinienempfehlungen umgesetzt? Ergebnisse von bundesweiten Erhebungen zum EGFR-Mutationstest bei Patienten mit NSCLC in Deutschland. *Journal Onkologie.* 2015;3:184-90.
41. Goeckenjan, G, Sitter, H, Thomas, M, Branscheid, D, Flentje, M, Griesinger, F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie.* 2010;64 (Suppl 2):e1-164.
42. KBV. Stand: 2. Quartal 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Abrufbar unter: http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398 [Zugriff am: 08.06.2015].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Behandlung mit XALKORI sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt veranlasst und begleitet werden.

ALK-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von XALKORI ist zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich), bei kontinuierlicher Einnahme. Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dieses bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 6 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen. Patienten dürfen keine doppelte Dosis zur selben Zeit einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/ oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Bei 1.669 Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die in klinischen Studien mit Crizotinib behandelt wurden, waren die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen ($\geq 3\%$), die mit Therapieunterbrechungen verbunden waren, Neutropenien, Transaminasenerhöhung, Erbrechen und Übelkeit. Die am

häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen ($\geq 3\%$), die mit einer Dosisreduktion verbunden waren, waren Transaminasenerhöhung und Neutropenien. Falls eine Dosisreduktion nötig ist, sollte die Dosis von XALKORI auf zweimal täglich 200 mg reduziert werden. Falls eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Dosis dann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit auf einmal täglich 250 mg geändert werden. Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 3-19: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten^{a,b}

CTCAE ^c Grad	XALKORI®-Behandlung
Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 , dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema
Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 , dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg ^d

a. Ausnahme Lymphopenie (außer in Zusammenhang mit klinischen Ereignissen, z. B. Infektionen durch opportunistische Erreger).

b. Bei Patienten, die Neutropenien und Leukopenien entwickelten, siehe auch Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8.

c. National Cancer Institute (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

d. Bei Wiederauftreten sollte die Gabe bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 unterbrochen werden, dann sollte die Gabe mit einmal täglich 250 mg wieder aufgenommen werden. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Grad-4-Toxizitäten.

Tabelle 3-20: XALKORI Dosismodifikation – Nicht-Hämatologische Toxizitäten

CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin \leq Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 1 oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250 mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200 mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird ^b
ALT oder AST-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Therapieabbruch
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/ Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/ Pneumonitis diagnostiziert wird ^c
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 1, Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg ^b
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch
Bradykardie Grad 2, 3 ^{c, d} Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen sowie von Antihypertensiva Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und wird ihre Anwendung abgebrochen oder wird ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit ursprünglicher Dosis bei Erholung auf Grad \leq 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, identifiziert oder wird die Anwendung der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit reduzierter Dosis bei Erholung auf Grad \leq 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher
Bradykardie Grad 4 ^{c, d, e} Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert	Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, muss die Therapie abgebrochen werden Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und ihre Anwendung abgebrochen oder ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit einmal täglich 250 mg bei Erholung auf Grad \leq 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher mit häufiger Kontrolle

a. NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

b. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Toxizitäten von Grad 3 und höher. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8.

- c. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8.
- d. Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute (bmp).
- e. Therapieabbruch bei Wiederauftreten.

Leberfunktionsstörung

XALKORI wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. In den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST oder ALT $> 2,5 \times$ ULN (oberer Normalwert [*upper limit of normal*]) ausgeschlossen, oder, falls verursacht durch die zugrunde liegende maligne Erkrankung, mit $> 5,0 \times$ ULN oder bei Gesamtbilirubinwerten $> 1,5 \times$ ULN. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ($60 \leq$ Kreatinin-Clearance [CLcr] < 90 ml/min) oder mäßiger ($30 \leq$ CLcr < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich, da eine Analyse der Populationspharmakokinetik bei diesen Patienten keine klinisch bedeutsamen Änderungen der Crizotinib-Exposition im *Steady State* zeigte. Die Crizotinib-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr < 30 ml/min) erhöht sein. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, sollten auf eine orale Gabe einmal täglich 250 mg als Initialdosis eingestellt werden. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosis, nach mindestens 4 wöchiger Behandlung, auf zweimal täglich 200 mg erhöht werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2)

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XALKORI bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser geschluckt werden und sollten nicht zerdrückt, aufgelöst oder geöffnet werden. Sie können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden, da hierdurch die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöht werden kann; Johanniskraut sollte vermieden werden, weil es die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern kann (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Gegenanzeigen

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

Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des ALK-Status

Bei der Bestimmung des ALK-Status eines Patienten ist es wichtig, dass eine gut validierte und etablierte Methode ausgewählt wird, um falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden.

Hepatotoxizität

Arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) wurde bei Patienten berichtet, die in klinischen Studien Crizotinib erhielten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert $> 3 \times \text{ULN}$ unabhängig von ALT/AST) sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8). Leberfunktionstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger. Zu Patienten mit Transaminasenanstieg siehe Fachinformation Abschnitt 4.2.

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche und/ oder tödliche Fälle interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis können bei Patienten, die mit XALKORI behandelt werden, auftreten. In Studien mit Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC (n = 1.669) hatten 49 (3 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, ILD jeglichen Grades aller Ursachen, einschließlich 18 (1 %) Patienten mit Grad 3 oder 4 sowie 8 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Nach Beurteilung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee, IRC) hatten 20 (1,2 %) Patienten ILD/ Pneumonitis, einschließlich 10 (< 1 %) Patienten mit tödlichem Ausgang. Diese Fälle traten in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Bei Verdacht einer ILD/ Pneumonitis sollte die XALKORI-Therapie unterbrochen werden. Arzneimittelinduzierte ILD/ Pneumonitis sollte bei Patienten mit ILD-ähnlichen Beschwerden bei der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden, dazu gehören Pneumonitis,

strahlenbedingte Pneumonitis, allergische Pneumonitis, interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose, akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS), Alveolitis, Lungeninfiltration, Pneumonie, Lungenödem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Aspirationspneumonie, Bronchitis, obliterative Bronchiolitis und Bronchiektasie. Nach Ausschluss anderer potenzieller ILD-/Pneumonitisursachen sollte die Therapie mit XALKORI bei der Diagnose einer mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden ILD/Pneumonitis dauerhaft abgebrochen werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8).

QT-Intervall-Verlängerung

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit XALKORI behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2) eine QTc-Verlängerung beobachtet, die zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. *Torsade de Pointes*) oder plötzlichen Tod führen kann. Nutzen und potenzielle Risiken von Crizotinib sollten vor Beginn der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Bradykardie, einer Vorgeschichte oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerung oder bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von welchen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung und/oder Störungen im Elektrolythaushalt, sorgfältig abgewogen werden. XALKORI sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zudem ist die regelmäßige Überwachung der Elektrokardiogramme (EKG), der Elektrolyte sowie der Nierenfunktion erforderlich. Wenn XALKORI eingesetzt wird, sollten so kurz wie möglich vor der Verabreichung der ersten Dosis ein EKG aufgenommen sowie eine Elektrolytbestimmung (z. B. Calcium, Magnesium, Kalium) durchgeführt werden. Zudem wird eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytbestimmungen empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung im Fall von Erbrechen, Diarrhö, Dehydration oder Nierenfunktionsstörung. Falls erforderlich, müssen die Elektrolyte korrigiert werden. Falls die QTc sich im Vergleich zum Ausgangswert um 60 ms oder mehr verlängert jedoch unter 500 ms liegt, sollte Crizotinib abgesetzt und ein Kardiologe konsultiert werden. Verlängert sich die QTc auf 500 ms oder mehr muss unverzüglich ein Kardiologe hinzugezogen werden. Für Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftritt, siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

Bradykardie

Bradykardien jeglicher Ursachen wurden im Rahmen klinischer Studien bei 12 % der mit Crizotinib behandelten Patienten berichtet. Symptomatische Bradykardien (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) können bei Patienten, die XALKORI erhalten, auftreten. Die volle Wirksamkeit von Crizotinib auf die Senkung der Herzfrequenz kann sich erst mehrere Wochen nach Behandlungsbeginn entwickeln. Aufgrund des erhöhten Risikos der Ausbildung einer symptomatischen Bradykardie ist die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit

anderen bradykardisierend wirkenden Mitteln (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ wie Verapamil und Diltiazem, Clonidin, Digoxin) so weit wie möglich zu vermeiden. Herzfrequenz und Blutdruck müssen regelmäßig überprüft werden. Bei asymptomatischer Bradykardie ist keine Dosismodifikation erforderlich. Zur Behandlung von Patienten, die symptomatische Bradykardien entwickeln, siehe Fachinformation Abschnitte Dosismodifikation und Nebenwirkungen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8).

Herzinsuffizienz

In klinischen Studien mit Crizotinib und während der Beobachtung nach Markteinführung wurde Herzinsuffizienz als schwere, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende Nebenwirkung berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Patienten mit oder ohne vorbestehende Herzerkrankungen, die Crizotinib erhalten, sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödem, rasche Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsretention) überwacht werden. Eine Unterbrechung der Anwendung, eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch muss je nach Bedarf in Betracht gezogen werden, falls solche Symptome beobachtet werden.

Neutropenie und Leukopenie

In klinischen Studien mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC wurden Neutropenien der Grade 3 oder 4 sehr häufig gemeldet (12 %). Leukopenien der Grade 3 oder 4 wurden häufig (3 %) gemeldet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Bei weniger als 0,5 % der Patienten wurde in klinischen Studien mit Crizotinib eine febrile Neutropenie festgestellt. Wenn klinisch indiziert, sollten ein großes Blutbild und ein Differenzialblutbild bestimmt werden. Beim Auftreten von Grad-3- oder -4-Abnormalitäten oder bei Fieber oder einer Infektion sollte beides häufiger überprüft werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforation

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Bei der Anwendung von XALKORI nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation mit tödlichem Verlauf berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einem Risiko für gastrointestinale Perforation (z. B. Divertikulitis in der Vorgeschichte, Metastasen des Gastrointestinaltrakts, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für gastrointestinale Perforation) sollte Crizotinib mit Vorsicht angewendet werden.

Crizotinib sollte abgesetzt werden, wenn Patienten eine gastrointestinale Perforation entwickeln. Die Patienten sollten über die ersten Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation informiert werden und darauf hingewiesen werden, dass sie in solchen Fällen rasch einen Arzt konsultieren sollten.

Nierenfunktionsstörung

Die Crizotinib-Dosis sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, angepasst werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkungen auf das Sehvermögen

Sehstörungen traten bei Patienten in klinischen Studien mit Crizotinib auf. Es sollte eine ophthalmologische Abklärung (z. B. Sehschärfe, Fundoskopie und Spaltlampenuntersuchung) in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren/ Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). Die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierenden Substanzen, Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und/ oder Antiarrhythmika ist zu vermeiden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 QT-Intervall-Verlängerung, Bradykardie sowie Fachinformation Abschnitt 4.5).

Nicht-Adenokarzinom-Histologie

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie, einschließlich Plattenepithelkarzinom, liegen nur begrenzt Informationen vor (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Inhibitoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung einer oralen 150-mg-

Einzeldosis Crizotinib mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), einem starken CYP3A-Inhibitor, führte zu einem Anstieg der systemischen Crizotinib-Exposition, wobei die Werte für Crizotinib AUC_{inf} und C_{max} etwa das 3,2-Fache bzw. 1,4-Fache der Werte betragen, die bei alleiniger Gabe von Crizotinib nachweisbar sind.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (bestimmte Proteaseinhibitoren wie Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, bestimmte Azol-Antimykotika wie Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol, bestimmte Makrolide wie Clarithromycin, Telithromycin, und Troleandomycin) sollte deshalb vermieden werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft kann ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen und sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4). Darüber hinaus wurde der Einfluss von CYP3A-Inhibitoren auf die Crizotinib-Exposition im *Steady State* nicht untersucht.

Substanzen, die die Crizotinib-Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Anwendung einer 250 mg Einzeldosis Crizotinib mit Rifampicin (600 mg einmal täglich), einem starken CYP3A4-Induktor, führte im Vergleich zur alleinigen Gabe von Crizotinib zu einer Abnahme der Werte für Crizotinib AUC_{inf} und C_{max} um 82 % bzw. 69 %. Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Induktoren kann die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, wozu unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut gehören, sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Darüber hinaus wurde der Einfluss von CYP3A-Induktoren auf die Crizotinib-Exposition im *Steady State* nicht untersucht.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magensafts erhöhen

Die Löslichkeit von Crizotinib in Wasser ist pH-abhängig, wobei ein niedriger (saurer) pH-Wert zu höherer Löslichkeit führt. Die Gabe einer 250-mg-Einzeldosis Crizotinib im Anschluss an eine 5-tägige Behandlung mit 40 mg Esomeprazol 1-mal täglich führte zu einem etwa 10%igen Abfall der Crizotinib-Gesamtexposition (AUC_{inf}) und zu keiner Veränderung der Spitzenexposition (C_{max}); das Ausmaß der Änderung der Gesamtexposition war klinisch nicht bedeutsam. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Crizotinib mit Substanzen, die den pH-Wert des Magensafts erhöhen (wie z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H2-Blocker oder Antazida), keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Crizotinib verändert werden können

Im Anschluss an eine 28-tägige zweimal tägliche Gabe von 250 mg Crizotinib an Tumorpatienten betrug die AUC für orales Midazolam im Vergleich zur alleinigen

Anwendung das 3,7-Fache, was darauf schließen lässt, dass Crizotinib ein mäßiger CYP3A-Inhibitor ist. Die gleichzeitige Gabe von Crizotinib mit CYP3A-Substraten mit enger therapeutischer Breite, wozu unter anderem Alfentanil, Cisaprid, Ciclosporin, Ergot-Derivate, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus gehören, sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Falls die kombinierte Gabe erforderlich ist, muss eine enge klinische Kontrolle erfolgen.

In-vitro-Studien zeigten, dass Crizotinib ein CYP2B6-Inhibitor ist. Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden (z. B. Bupropion, Efavirenz), zu erhöhen.

In *In-vitro*-Studien mit humanen Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass Crizotinib durch den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) und den konstitutiven Androstanrezeptor (CAR) regulierte Enzyme induzieren kann (z. B. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). *In vivo* wurde jedoch keine Induktion beobachtet, wenn Crizotinib gleichzeitig mit dem CYP3A-Testsubstrat Midazolam angewendet wurde. Es wird zu Vorsicht geraten, wenn Crizotinib in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die hauptsächlich über diese Enzyme metabolisiert werden. Es ist zu beachten, dass die Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva reduziert werden kann.

In-vitro-Studien zeigten, dass Crizotinib ein schwacher UGT1A1 und UGT2B7 Inhibitor ist. Deswegen besteht die Möglichkeit, dass Crizotinib die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Medikamenten erhöht, die vorwiegend von UGT1A1 (z. B. Raltegravir, Irinotecan) oder UGT2B7 (Morphin, Naloxon) metabolisiert werden.

Basierend auf einer *In-vitro*-Studie kann davon ausgegangen werden, dass Crizotinib intestinales P-gp hemmt. Deshalb kann die Anwendung von Crizotinib zusammen mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin), deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Es wird eine enge klinische Überwachung angeraten, wenn Crizotinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.

In vitro ist Crizotinib ein OCT1- und OCT2-Inhibitor. Crizotinib kann daher das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erhöhen, die Substrate für OCT1 oder OCT2 sind (z. B. Metformin, Procainamid).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de pointes* induzieren können (z. B. Klasse IA [Quinidin, Disopyramid] oder Klasse III [z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid,

Ibutilid], Methadon, Cisaprid, Moxifloxacin, Antipsychotika usw.), sorgfältig erwogen werden. Bei Kombination solcher Arzneimittel sollte eine Überwachung des QT-Intervalls erfolgen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4).

In klinischen Studien wurde das Auftreten von Bradykardien beobachtet; deshalb sollte Crizotinib wegen des Risikos für ausgeprägte Bradykardie mit Vorsicht angewendet werden, wenn es in Kombination mit anderen möglicherweise Bradykardie-auslösenden Substanzen (z. B. Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem, Betablocker, Clonidin, Guanfacin, Digoxin, Mefloquin, Anticholinesterasen, Pilocarpin) eingesetzt wird (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit XALKORI eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Während und für mindestens 90 Tage nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bei Gabe an schwangere Frauen kann XALKORI fetale Schädigungen verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3).

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Crizotinib bei schwangeren Frauen vor. Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Crizotinib ist aufgrund des klinischen Zustands der Mutter erforderlich. Wenn Crizotinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, sollten die Patientin oder die Partnerinnen der Patienten über das potenzielle Risiko für den Fetus unterrichtet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Crizotinib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen des möglichen Risikos für den Säugling sollten Mütter angewiesen werden, das Stillen während der Behandlung mit XALKORI zu vermeiden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3).

Fertilität

Basierend auf nicht klinischen Untersuchungen könnte die Behandlung mit XALKORI die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3). Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung hinsichtlich Möglichkeiten der Fertilitätskonservierung beraten lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Fahren oder Bedienen von Maschinen wird zu Vorsicht geraten, da bei den Patienten während der Behandlung mit XALKORI symptomatische Bradykardie (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie), Sehstörungen oder Müdigkeit auftreten können (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.

Es bestehen 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.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) 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).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Die folgenden Bedingungen sind Teil der Zulassung und waren als unmittelbare Voraussetzung für die Markteinführung von XALKORI® (Crizotinib) seitens des pharmazeutischen Unternehmers in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) zu implementieren und wurden entsprechend umgesetzt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor der Markteinführung des Arzneimittels in jedem Mitgliedsstaat Inhalt und Format von Lehrmaterial mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Der endgültige Wortlaut, der in dem Lehrmaterial Verwendung findet, sollte mit der zugelassenen Produktinformation übereinstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass bei der Markteinführung und danach allen medizinischen Fachkreisen, die vermutlich XALKORI anwenden und/ oder verordnen werden, Lehrmaterial zur Verfügung gestellt wird.

Das Lehrmaterial muss Folgendes beinhalten:

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage
2. Lehrmaterial für medizinische Fachkreise
3. Patientenbroschüre einschließlich eines Patientenpasses (Text wie mit dem CHMP abgestimmt)

Das Lehrmaterial für die medizinischen Fachkreise muss die folgenden wichtigen Aspekte beinhalten:

1. XALKORI verlängert das QTc-Intervall, wodurch es zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. Torsade de Pointes) oder plötzlichen Tod kommen kann.

2. Das Risiko für QTc-Verlängerung kann bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig Antiarrhythmika einnehmen, und bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung, Bradykardie oder Störungen im Elektrolythaushalt (wie z. B. in Folge von Diarrhö oder Erbrechen).
3. XALKORI® sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten,
 - a. die eine Prädisposition für oder eine Vorgeschichte von QTc-Verlängerung haben,
 - b. die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.
4. Wenn XALKORI bei diesen Patienten eingesetzt wird, sollte eine regelmäßige Überwachung mittels Elektrokardiogramm und Elektrolytbestimmung in Betracht gezogen werden.
5. Patienten, die eine Grad-3-QTc-Verlängerung entwickeln, sollten XALKORI bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 absetzen, und dann die Behandlung mit zweimal täglich 200 mg wieder aufnehmen.
6. Patienten, die eine Grad-4-QTc-Verlängerung entwickeln, sollten die Therapie mit XALKORI dauerhaft abbrechen.
7. XALKORI kann Sehstörungen, einschließlich Diplopie, Photopsie, verschwommenes Sehen, beeinträchtigt Sehen und Glaskörpertrübungen verursachen.
8. Ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken.
9. XALKORI kann Hepatotoxizität, symptomatische Bradykardie (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie), interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis und Neutropenie verursachen.
Empfehlungen zur Begrenzung dieser Risiken durch angemessene Überwachung und Behandlung werden bereitgestellt.
10. Die gleichzeitige Anwendung von XALKORI mit starken CYP3A4-Inhibitoren/ Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden.
11. Die Notwendigkeit, die Patienten über das Risiko von QTc-Verlängerung, Bradykardie, Hepatotoxizität, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, Neutropenie und Sehstörungen zu beraten, und sie darüber zu informieren, welche Symptome und Anzeichen sie beachten sollen und welche Maßnahmen zu treffen sind
12. Die Bedeutung und Verwendung des Patientenpasses

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

Es bestehen 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.

Es wurde eine Patienteninformationsbroschüre erstellt, die Patienten und verordnende Ärzte über das ALK-positive Lungenkarzinom und die Behandlung mit Crizotinib, einschließlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Risiken in Zusammenhang mit Crizotinib, informiert. Damit sollen umfassende und leicht verständliche Informationen bereitgestellt werden. Sie beinhaltet alle relevanten Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Daneben wurde ein separater Therapiemanagement-Leitfaden erstellt, der andere medizinische Fachkreise, darunter auch Allgemeinärzte, über relevante Aspekte in Zusammenhang mit einer Crizotinib-Behandlung informiert.

In der nachfolgenden Tabelle werden wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und wichtige fehlende Informationen als vorgeschlagene Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-21: Die tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz						
Wichtiges identifiziertes Risiko								
Hepatotoxizität	<p>In der Fachinformation werden erhöhte Transaminasen-Werte als eine sehr häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung, erhöhte alkalische Phosphatase als häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung und Leberversagen als eine seltene Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Routine Aktivitäten Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <table border="1" data-bbox="435 837 957 1534"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 837 683 916">CTCAE^a Grad</th> <th data-bbox="683 837 957 916">XALKORI-Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 916 683 1227">Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin ≤ Grad 1</td> <td data-bbox="683 916 957 1227">Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 1227 683 1534">ALT- oder AST-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)</td> <td data-bbox="683 1227 957 1534">Therapieabbruch</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. b. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Toxizitäten von Grad 3 und höher. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für</p>	CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung	Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin ≤ Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird ^b	ALT- oder AST-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Therapieabbruch	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine: Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). Hepatotoxizität wird in der Studie erfasst.</p>
CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung							
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin ≤ Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird ^b							
ALT- oder AST-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Therapieabbruch							

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	<p>die Anwendung</p> <p>Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert $> 3 \times \text{ULN}$ unabhängig von ALT/ AST) sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8). Leberfunktionstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger.</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Leberfunktionstest einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger. Patienten sollten hinsichtlich Hepatotoxizität überwacht und wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Schulungsmaterial: Das Risiko der Hepatotoxizität ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz				
<p>Pneumonitis / Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)</p>	<p>In der Fachinformation ist Pneumonitis als häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Routine Aktivitäten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <table border="1" data-bbox="435 622 954 902"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 622 687 685">CTCAE^a Grad</th> <th data-bbox="687 622 954 685">XALKORI-Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 685 687 902">Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis jeglichen Grades</td> <td data-bbox="687 685 954 902">Absetzen bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. b. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten überwacht werden. Bei Verdacht einer ILD/ Pneumonitis sollte die XALKORI-Therapie unterbrochen werden. Arzneimittelinduzierte ILD/ Pneumonitis sollte bei Patienten mit ILD-ähnlichen Beschwerden bei der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden, dazu gehören Pneumonitis, strahlenbedingte Pneumonitis, allergische Pneumonitis, interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose, akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS), Alveolitis, Lungeninfiltration, Pneumonie, Lungenödem, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Aspirationspneumonie, Bronchitis, obliterative Bronchiolitis und Bronchiektasie. Nach Ausschluss anderer potenzieller ILD-/ Pneumonitisursachen sollte die Therapie mit XALKORI bei der Diagnose einer mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden ILD/ Pneumonitis dauerhaft abgebrochen werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten</p>	CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung	Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird ^b	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). Pneumonitis/ILD wird während der Studie erfasst.</p>
CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung					
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird ^b					

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	<p>überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen von ILD/ Pneumonitis sollten ausgeschlossen werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Schulungsmaterial: Das Risiko einer ILD/Pneumonitis ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformatiionsbroschüre beschrieben.</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz						
QTc Intervall Verlängerung	<p>In der Fachinformation ist eine QTc-Verlängerung im EKG als eine häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Routine Aktivitäten Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <table border="1" data-bbox="435 622 954 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 622 687 701">CTCAE^a Grad</th> <th data-bbox="687 622 954 701">XALKORI-Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 701 687 965">Grad-3-QTc-Verlängerung</td> <td data-bbox="687 701 954 965">Absetzen bis zur Erholung auf Grad\leq1, Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200mg^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 965 687 1182">Grad-4-QTc-Verlängerung</td> <td data-bbox="687 965 954 1182">Therapieabbruch</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. b. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wieder auftretender Toxizitäten von Grad 3 und höher. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit XALKORI behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2) eine QTc-Verlängerung beobachtet, die zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. <i>Torsade de Pointes</i>) oder plötzlichen Tod führen kann. Nutzen und potenzielle Risiken von Crizotinib sollten vor Beginn der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Bradykardie, einer Vorgeschichte oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerung oder bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, von welchen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung</p>	CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung	Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 1, Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200mg ^b	Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Eine QTc-Auswertung innerhalb der Pfizer-Studie A8081007 wird durchgeführt. Auch Patienten der Pfizer-Studie A8081005 werden berücksichtigt.</p> <p>EKG-Daten aus der Pfizer-Studie A8081014 werden bereitgestellt.</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). QTc-Verlängerungen werden während der Studie erfasst.</p>
CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung							
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 1, Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200mg ^b							
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch							

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	<p>und/ oder Störungen im Elektrolythaushalt, sorgfältig abgewogen werden. XALKORI sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zudem ist die regelmäßige Überwachung der Elektrokardiogramme (EKG), der Elektrolyte sowie der Nierenfunktion erforderlich. Wenn XALKORI eingesetzt wird, sollten so kurz wie möglich vor der Verabreichung der ersten Dosis ein EKG aufgenommen sowie eine Elektrolytbestimmung (z. B. Calcium, Magnesium, Kalium) durchgeführt werden. Zudem wird eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytbestimmungen empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung im Fall von Erbrechen, Diarrhö, Dehydration oder Nierenfunktionsstörung. Falls erforderlich, müssen die Elektrolyte korrigiert werden. Falls die QTc sich im Vergleich zum Ausgangswert um 60 ms oder mehr verlängert jedoch unter 500 ms liegt, sollte Crizotinib abgesetzt und ein Kardiologe konsultiert werden. Verlängert sich die QTc auf 500 ms oder mehr muss unverzüglich ein Kardiologe hinzugezogen werden. Für Patienten, bei denen eine QTc-Verlängerung auftritt, siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</p> <p><i>Pharmakodynamische Wechselwirkungen</i></p> <p>In klinischen Studien mit Crizotinib wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes induzieren können (z. B. Klasse IA [Quinidin, Disopyramid] oder Klasse III [z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid], Methadon, Cisaprid, Moxifloxacin, Antipsychotika usw.), sorgfältig erwogen werden. Bei Kombination solcher Arzneimittel sollte eine Überwachung des QT-Intervalls erfolgen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Eine QT-Verlängerung kann zu Arrhythmien führen und ist ein Risikofaktor für einen</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz		
	<p>plötzlichen Tod. Eine QT-Verlängerung kann sich klinisch als Bradykardie, Schwindel und Synkope manifestieren. Des Weiteren können Störungen im Elektrolythaushalt, Dehydratation und Bradykardie das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen. Bei Patienten mit einer gastrointestinalen Toxizität wird eine periodische Kontrolle des EKGs und der Elektrolytlevel empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</p> <p>Eine pharmakokinetisch/pharmakodynamische Analyse legt einen Zusammenhang zwischen Crizotinib-Plasmakonzentrationen und QTc nahe. Es wurde festgestellt, dass eine Verminderung der Herzfrequenz mit einem Anstieg der Crizotinib-Plasmakonzentration assoziiert ist (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Schulungsmaterial:</p> <p>Das Risiko einer QTc-Verlängerung ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>			
Bradykardie	<p>In der Fachinformation ist die Bradykardie als eine häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Routine Aktivitäten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <table border="1" data-bbox="435 1512 954 1998"> <tr> <td data-bbox="435 1512 954 1668"> <p>CTCAE^a Grad</p> <p>Bradykardie Grad 2, 3^{b,c}</p> <p>Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert</p> </td> <td data-bbox="435 1668 954 1998"> <p>XALKORI-Behandlung</p> <p>Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p> <p>Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen sowie von Antihypertensiva.</p> <p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und wird ihre Anwendung abgebrochen oder</p> </td> </tr> </table>	<p>CTCAE^a Grad</p> <p>Bradykardie Grad 2, 3^{b,c}</p> <p>Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert</p>	<p>XALKORI-Behandlung</p> <p>Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p> <p>Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen sowie von Antihypertensiva.</p> <p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und wird ihre Anwendung abgebrochen oder</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer-Studie A8081038). Bradykardien werden während der Studie erfasst.</p>
<p>CTCAE^a Grad</p> <p>Bradykardie Grad 2, 3^{b,c}</p> <p>Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert</p>	<p>XALKORI-Behandlung</p> <p>Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p> <p>Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen sowie von Antihypertensiva.</p> <p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und wird ihre Anwendung abgebrochen oder</p>			

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	<p>wird ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit ursprünglicher Dosis bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher.</p> <p>Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, identifiziert oder wird die Anwendung der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit reduzierter Dosis bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher.</p> <p>CTCAE^a Grad Bradykardie Grad 4^{b,c,d} Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert</p> <p>XALKORI-Behandlung Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, muss die Therapie abgebrochen werden. Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und ihre Anwendung abgebrochen oder ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit einmal täglich 250 mg bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher mit häufiger Kontrolle.</p> <p>a. National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. b. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 c. Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute (bpm) d. Therapieabbruch bei Wiederauftreten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Symptomatische Bradykardien (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) können bei Patienten, die XALKORI erhalten, auftreten. Die volle Wirksamkeit von Crizotinib auf die Senkung der Herzfrequenz kann sich erst mehrere Wochen nach Behandlungsbeginn entwickeln. Aufgrund des erhöhten Risikos der Ausbildung einer symptomatischen Bradykardie ist die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierend wirkenden Mitteln (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker vom</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	<p>Nicht- Dihydropyridin-Typ wie Verapamil und Diltiazem, Clonidin, Digoxin) so weit wie möglich zu vermeiden. Herzfrequenz und Blutdruck müssen regelmäßig überprüft werden. Bei asymptomatischer Bradykardie ist keine Dosismodifikation erforderlich. Zur Behandlung von Patienten, die symptomatische Bradykardien entwickeln, siehe Abschnitte Dosismodifikation und Nebenwirkungen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</p> <p><i>Pharmakodynamische Wechselwirkungen</i> In klinischen Studien wurde das Auftreten von Bradykardien beobachtet; deshalb sollte Crizotinib wegen des Risikos für ausgeprägte Bradykardie mit Vorsicht angewendet werden, wenn es in Kombination mit anderen möglicherweise Bradykardie-auslösenden Substanzen (z. B. Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem, Betablocker, Clonidin, Guanfacin, Digoxin, Mefloquin, Anticholinesterasen, Pilocarpin) eingesetzt wird (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit Bradykardie im Zusammenhang stehen, sollte sorgfältig überprüft werden. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sollten gemäß den Empfehlungen in den Abschnitten Dosismodifikation und Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Schulungsmaterial: Das Risiko einer Bradykardie und ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformativbroschüre beschrieben.</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
Sehstörung	<p>In der Fachinformation ist die Sehstörung als eine sehr häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Routine Aktivitäten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>Es sollte eine ophthalmologische Abklärung (z. B. Sehschärfe, Fundoskopie und Spaltlampenuntersuchung) in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</p> <p>Beim Fahren oder Bedienen von Maschinen wird zu Vorsicht geraten, da bei den Patienten während der Behandlung mit XALKORI symptomatische Bradykardie (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie), Sehstörungen oder Müdigkeit auftreten können (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Es sollte eine ophthalmologische Abklärung in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Schulungsmaterial:</p> <p>Das Risiko einer Sehstörung ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Eine genauere augenärztliche Untersuchung ist in der Pfizer-Studie A8081001 enthalten (per protocol Änderung # 17).</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). Sehstörungen werden während der Studie erfasst.</p>
Nieren-Zyste	<p>In der Fachinformation ist die Nieren-Zyste als eine häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Routine Aktivitäten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Bei Patienten mit Nierenzysten sollte eine regelmäßige Überwachung mit Bildgebung und Urinanalysen erwogen werden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	Zusätzliche Aktivitäten Schulungsmaterial: Das Risiko einer Nieren-Zyste ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.	A8081038). Nierenzysten werden während der Studie erfasst.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz						
Ödem	<p>In der Fachinformation ist das Ödem als eine sehr häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Schulungsmaterial: Das Risiko eines Ödems ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformativbroschüre beschrieben.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine: Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). Ödeme werden während der Studie erfasst.</p>						
Leukopenie	<p>In der Fachinformation ist die Leukopenie als eine häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Routine Aktivitäten Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</p> <table border="1" data-bbox="435 1072 954 1444"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 1072 687 1137">CTCAE^a Grad</th> <th data-bbox="687 1072 954 1137">XALKORI-Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 1137 687 1290">Grad 3</td> <td data-bbox="687 1137 954 1290">Absetzen bis zur Erholung auf Grad\leq2, dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 1290 687 1444">Grad 4</td> <td data-bbox="687 1290 954 1444">Absetzen bis zur Erholung auf Grad\leq2, dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200mg^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>. b. Bei Wiederauftreten sollte die Gabe bis zur Erholung auf Grad \leq 2 unterbrochen werden, dann sollte die Gabe mit einmal täglich 250 mg wieder aufgenommen werden. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Grad-4-Toxizitäten.</p> <p>Siehe auch Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Wenn klinisch indiziert, sollten ein großes Blutbild und ein Differenzialblutbild bestimmt</p>	CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung	Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 2, dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema	Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 2, dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200mg ^b	<p>Routine Pharmakovigilanz: Bewertung der Laborwerte in laufenden klinischen Studien.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz: Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). Leukopenien wird während der Studie erfasst.</p>
CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung							
Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 2, dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema							
Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad \leq 2, dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200mg ^b							

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	<p>werden. Beim Auftreten von Grad-3- oder Grad-4-Abnormalitäten oder bei Fieber oder einer Infektion sollte beides häufiger überprüft werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Wenn klinisch indiziert, sollte das große Blutbild und das Differenzialblutbild bestimmt werden, engmaschig bei Grad-3- oder -4-Toxizitäten sowie bei Auftreten von Fieber oder einer Infektion. Zu Patienten, die hämatologische Abweichungen in Laboruntersuchungen entwickeln, siehe Fachinformation Abschnitt 4.2.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Schulungsmaterial: Das Risiko einer Leukopenie ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
Neuropathie	<p>Routine Aktivitäten</p> <p>In der Fachinformation ist die Neuropathie als eine sehr häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Schulungsmaterial:</p> <p>Das Risiko einer Neuropathie ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). Neuropathien werden während der Studie erfasst.</p>
Gastrointestinale Perforation	<p>In der Fachinformation ist die gastrointestinale Perforation als eine gelegentliche Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).</p> <p>Routine Aktivitäten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p>In klinischen Studien mit Crizotinib wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Bei der Anwendung von XALKORI nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation mit tödlichem Verlauf berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).</p> <p>Bei Patienten mit einem Risiko für gastrointestinale Perforation (z. B. Divertikulitis in der Vorgeschichte, Metastasen des Gastrointestinaltrakts, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für gastrointestinale Perforation) sollte Crizotinib mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Crizotinib sollte abgesetzt werden, wenn Patienten eine gastrointestinale Perforation entwickeln. Die Patienten sollten über die ersten Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation informiert werden und darauf hingewiesen werden, dass sie in solchen Fällen rasch einen Arzt konsultieren sollten.</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>In klinischen Studien mit Crizotinib wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Bei der Anwendung von XALKORI nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation mit tödlichem</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). Gastrointestinale Perforation wird während der Studie erfasst.</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	<p>Verlauf berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Schulungsmaterial: Das Risiko einer GI Perforation ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformatiionsbroschüre beschrieben.</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
Wichtige potentielle Risiken		
Reproduktions-toxizität (einschließlich schwangere und stillende Frauen)	<p>Routine Aktivitäten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p><i>Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen</i> Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit XALKORI eine Schwangerschaft zu vermeiden. Während und für mindestens 90 Tage nach der Behandlung muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).</p> <p><i>Schwangerschaft</i> Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn Crizotinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, sollten die Patientin oder die Partnerinnen der Patienten über das potenzielle Risiko für den Fetus unterrichtet werden.</p> <p><i>Stillzeit</i> Wegen des möglichen Risikos für den Säugling sollten Mütter angewiesen werden, das Stillen während der Behandlung mit XALKORI zu vermeiden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3).</p> <p><i>Fertilität</i> Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung hinsichtlich Möglichkeiten der Fertilitätskonservierung beraten lassen.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Schulungsmaterial: Das Risiko für schwangere und stillende Frauen ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>	Routine Pharmakovigilanz
Photosensitivität	<p>Routine Aktivitäten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</p> <p>Die Ergebnisse einer <i>In-vitro</i>-Studie zur Phototoxizität zeigten, dass Crizotinib ein phototoxisches Potenzial haben kann.</p>	Routine Pharmakovigilanz

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
Malignes Melanom	Keine vorgeschlagen	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer Studie A8081038). Das maligne Melanom wird während der Studie erfasst.</p>
Wichtige fehlende Information		
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routine Aktivitäten</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) XALKORI wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert $> 3 \times \text{ULN}$ unabhängig von ALT/ AST) sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8). Leberfunktionstests einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger. Zu Patienten mit Transaminasenanstieg siehe Fachinformation Abschnitt 4.2.</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</p> <p>Eine Phase 1 Pharmakovigilanz-Studie (Pfizer-Studie A8081012) ist geplant, um die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik (PK) und die Sicherheit von Crizotinib nach mehrfacher Applikation bei Patienten im fortgeschrittenen Krebsstadium zu bewerten.</p> <p>Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer-Studie A8081038). Diese Studie wird voraussichtlich Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung einschließen.</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
	<p>angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Leberfunktionstest einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin sollten während der ersten 2 Behandlungsmonate einmal wöchentlich, danach einmal monatlich und wenn klinisch indiziert durchgeführt werden, bei Erhöhungen der Grade 2, 3 oder 4 häufiger. Patienten sollten hinsichtlich Hepatotoxizität überwacht und wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine angegeben</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
Kinder und Jugendliche	<p>Routine Aktivitäten Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Die Sicherheit und Wirksamkeit von XALKORI bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine angegeben</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz: Crizotinib ist derzeit nicht für pädiatrische Indikationen angezeigt. Eine Bewertung der der Sicherheit von Crizotinib erfolgt bei pädiatrischen Patienten innerhalb von klinischen Studien.</p>
Interaktion mit starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren, Substrate mit geringer therapeutischer Breite oder P-Glykoprotein Substrat	<p>Routine Aktivität Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren/ Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). Die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierenden Substanzen, Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und/ oder Antiarrhythmika ist zu vermeiden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 QT-Intervall-Verlängerung, Bradykardie sowie Fachinformation Abschnitt 4.5).</p> <p>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) Basierend auf einer In-vitro-Studie kann davon ausgegangen werden, dass Crizotinib intestinales P-gp hemmt. Deshalb kann die Anwendung von Crizotinib zusammen mit Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin), deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken. Es wird eine enge klinische Überwachung angeraten, wenn Crizotinib zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Schulungsmaterial: Das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformativbroschüre beschrieben.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine: In der Pfizer Studie A8081001 (Änderung # 18 und # 20) werden potentielle Arzneimittelwechselwirkungen (DDI) mit Itraconazol (einem starken CYP3A-Inhibitor) und Rifampicin (einem starken CYP3A4-Induktor) bei mehrfacher Crizotinib-Applikation untersucht.</p>
Patienten in Langzeit-	Keine angegeben	Routine Pharmakovigilanz: einschließlich Langzeit-Follow-up

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
behandlung		<p>in laufenden klinischen Studien.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz: Es ist geplant eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz-Studie durchzuführen um unter realen Bedingungen die Arzneimittelsicherheit von Crizotinib bei Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden, zu beurteilen (Pfizer-Studie A8081038). Die Studie beinhaltet Patienten mit einer Langzeitbehandlung.</p>

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

Es bestehen 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 bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen 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.

Als Quellen für die in dem Abschnitt 3.4 dargestellten Informationen dienten der mit der European Medicines Agency (EMA) abgestimmte Risk Management Plan (1) und die Fachinformation (2) für XALKORI.

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. Pfizer. Crizotinib Risk Management Plan. Version 6.3. 2015.
2. Pfizer. Fachinformation XALKORI 200/ 250mg Hartkapseln. Stand: November 2015.