

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Crizotinib (XALKORI®)*

Pfizer Pharma GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Limited

## **Modul 3A**

*Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven  
fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms  
bei Erwachsenen*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	78
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	87
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	107
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	130
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	130
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	131

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Häufige Symptome bei Lungenkarzinom (Auswahl) .....	15
Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage) .....	18
Tabelle 3-3: ECOG/WHO Performance Status – Ausprägungen und deren Beschreibung ....	20
Tabelle 3-4: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34).....	34
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34).....	37
Tabelle 3-6: Angaben zur Anzahl der Erstdiagnosen für das Lungenkarzinom in Deutschland.....	38
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-8: Charakteristika der relevanten Studien für die Berechnung der Rate an Patienten mit ALK-positivem NSCLC .....	47
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient des zu bewertenden Arzneimittel ....	75
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	75
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	79
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	83
Tabelle 3-18: 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).....	86
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	88
Tabelle 3-20: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten <sup>a,b</sup> .....	97
Tabelle 3-21: XALKORI Dosismodifikation – Nicht-Hämatologische Toxizitäten .....	98
Tabelle 3-22: Die tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans.....	111

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Relative Überlebensraten bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom von 1998-2013.....	14
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom .....	17
Abbildung 3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage) .....	19
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, 2011-2012 .....	35
Abbildung 6: Relative Überlebensraten bis 5 Jahre nach Diagnose (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2011-2012.....	36
Abbildung 7: Rate der Patienten mit ALK-positivem NSCLC - Ergebniszusammenfassung .....	47
Abbildung 8: Sensitivitätsanalyse der Rate der Patienten mit ALK-positivem NSCLC - Ergebniszusammenfassung .....	48

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ALK	Anaplastische Lymphom Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>area under the curve</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bpm	<i>beats per minute</i>
BRAF	Isoform B der Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BSC	<i>best supportive care</i>
CAR	<i>Constitutive Androstane Receptor</i>
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLcr	<i>creatinin-clearance</i>
C <sub>max</sub>	<i>peak serum concentration</i>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DDD	<i>defined daily dose</i>
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group – performance status</i>
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</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	<i>international unit</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
mg	Milligramm

min	Minute
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NSCLC	<i>non-small cell lung cancer</i>
OCT	<i>organic cation transporter</i>
P-gp	P-Glycoprotein
PK	Pharmakokinetik
PS	<i>performance status</i>
PSUR	<i>periodic safety update report</i>
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
QT	<i>QT interval</i>
QTc	<i>QT interval, corrected for heart rate</i>
RMP	<i>risk management plan</i>
ROS1	<i>c-ros oncogene 1</i>
SCLC	<i>small cell lung cancer</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>summary of product characteristics</i>
UGT	Uridin Diphosphat Glucuronosyltransferase
ULN	<i>upper limit of normal</i>
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 Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- 1) Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

"Oder" ist in diesem Zusammenhang so zu interpretieren, dass der Vergleich für diese Population der zweckmäßigen Vergleichstherapie entweder gegenüber Docetaxel oder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber beiden erfolgen kann.

- 2) Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), ist Best Supportive Care die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unter Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie ist identisch mit der Festlegung des G-BA im Ergebnis des Beratungsgesprächs (1).

### **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 2012-B-011) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss u.a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 14.05.2012 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Niederschrift vom 18.06.2012 sowie in den Ergänzungen zur Niederschrift vom 04.07.2012 und vom 06.08.2012 festgehalten (1). Pfizers Anmerkungen zur Niederschrift des Beratungsgesprächs, insbesondere zur „zweckmäßigen

Vergleichstherapie“, wurden schriftlich an den G-BA adressiert (Schreiben vom 16.05.2012 und 25.06.2012). Im Ergebnis wurde die unter 3.1.1 angegebene zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.

Pfizer geht davon aus, dass die festgelegte Vergleichstherapie weiterhin Gültigkeit besitzt.

Seit dem Beratungsgespräch vom 14.05.2012 wurden von der Europäischen Kommission mehrere Wirkstoffe zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen: Afatinib, Ceritinib, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib und Ramucirumab. Spezifisch für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC wurde ausschließlich der Wirkstoff Ceritinib zugelassen, jedoch ist der Einsatz nur bei Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung indiziert (2). Im Folgenden werden diese sieben neuen Wirkstoffe bezüglich ihrer Eignung als ZVT für Crizotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert.

Der Wirkstoff Afatinib, bis Anfang 2016 nur für EGFR-mutierte Lungenkarzinome zugelassen, hat seit März 2016 eine Zulassungserweiterung für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie (3). Da aber eine Plattenepithel-Histologie bei ALK-positiven Tumoren nur sehr selten vorliegt, kann Afatinib nicht als ZVT in Betracht kommen. Das neue Arzneimittel Osimertinib unterscheidet sich grundsätzlich von Crizotinib hinsichtlich des Anwendungsgebietes (4), da es ausschließlich für EGFR-mutierte Lungenkarzinome zugelassen ist. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ (5, 6). Daher können Therapien die auf aktivierende Mutationen im EGFR-Gen abzielen, nicht zweckmäßige Vergleichstherapie für Crizotinib sein. Außerdem hat der G-BA für Afatinib festgestellt, dass dessen therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist (7). Diese Tatsache spricht zusätzlich auch gegen das erst sehr viel kürzer zugelassene Arzneimittel Osimertinib (Zulassung seit 02.02.2016).

Das ebenfalls erst kürzlich zugelassene Arzneimittel Necitumumab (Zulassung seit 15.02.2016) wird bei EGFR exprimierenden Plattenepithelkarzinomen der Lunge in der Erstlinientherapie eingesetzt und daher gar nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Nivolumab ist seit 04.04.2016 zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC auch unabhängig von der Histologie (plattenepithelial oder nicht-plattenepithelial) indiziert (8). Wegen der erst kürzlich erfolgten Zulassungserweiterung auf nicht-plattenepitheliale Histologie ist der therapeutische Stellenwert derzeit nicht abschließend beurteilbar (vom G-BA so eingeschätzt in (9)). Zudem liegen über die Wirksamkeit von Nivolumab beim ALK-positiven NSCLC keine Informationen vor, so dass Nivolumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Nintedanib wird bei Patienten mit NSCLC und Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie angewendet (10), Ramucirumab bei Patienten mit NSCLC nach platinhaltiger Chemotherapie (11). Über die Wirksamkeit von Nintedanib oder Ramucirumab beim ALK-positiven NSCLC liegen keine Informationen vor. Gegen Ramucirumab spricht

darüber hinaus das erst kurz zurückliegende EU-Zulassungsdatum vom 25.01.2016, das Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA wurde am 01.03.2016 begonnen. Insgesamt ist der therapeutische Stellenwert beider Arzneimittel derzeit noch nicht abschließend beurteilbar (für Nintedanib vom G-BA so eingeschätzt in (9)). Nintedanib und Ramucirumab können aufgrund der genannten Gründe ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen.

Ceritinib ist bisher der einzige seit der Zulassung von Crizotinib zugelassene Wirkstoff, der wie Crizotinib zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC indiziert ist (2). Die Zulassung beschränkt sich jedoch auf die Behandlung von Patienten im Indikationsgebiet, die bereits eine Vortherapie mit Crizotinib erhalten haben. Damit steht Ceritinib nahezu ausschließlich für die vorbehandelten Patienten zur Verfügung, die nicht zum vorliegenden Anwendungsgebiet gehören (denn diese haben in aller Regel noch keine Vortherapie mit Crizotinib erhalten). Im Nutzenbewertungsverfahren von Ceritinib mit Beschluss vom 17.12.2015 konnte ein Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt werden (9). Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Ceritinib war entsprechend der Festlegung des G-BA Docetaxel oder Pemetrexed bzw. Best Supportive Care (BSC) definiert, Crizotinib war nicht ZVT für Ceritinib.

Auch die hauptsächlich für den deutschen Versorgungskontext relevanten Therapieleitlinien (12-14) geben, in Übereinstimmung mit der Auffassung von Pfizer, keinerlei Hinweis darauf, dass eine andere Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage käme, als die vom G-BA 2012 festgelegte.

*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 (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-011, Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. 2012.
2. European Medicines Agency. ZYKADIA - EPAR, Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: September 2015.
3. European Medicines Agency. GIOTRIF - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: Mai 2016.
4. European Medicines Agency. TAGRISSO - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: April 2016.
5. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. 2014.
6. Takahashi, T, Sonobe, M, Kobayashi, M, Yoshizawa, A, Menju, T, Nakayama, E, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(3):889-97.
7. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. 2015.
8. European Medicines Agency. OPDIVO - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: April 2016.
9. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib. 2015.
10. European Medicines Agency. VARGATEF - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.
11. European Medicines Agency. CYRAMZA - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: März 2016.

12. 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.
13. 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.
14. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie der DGHO, Stand Februar 2016. 2016.

## 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**

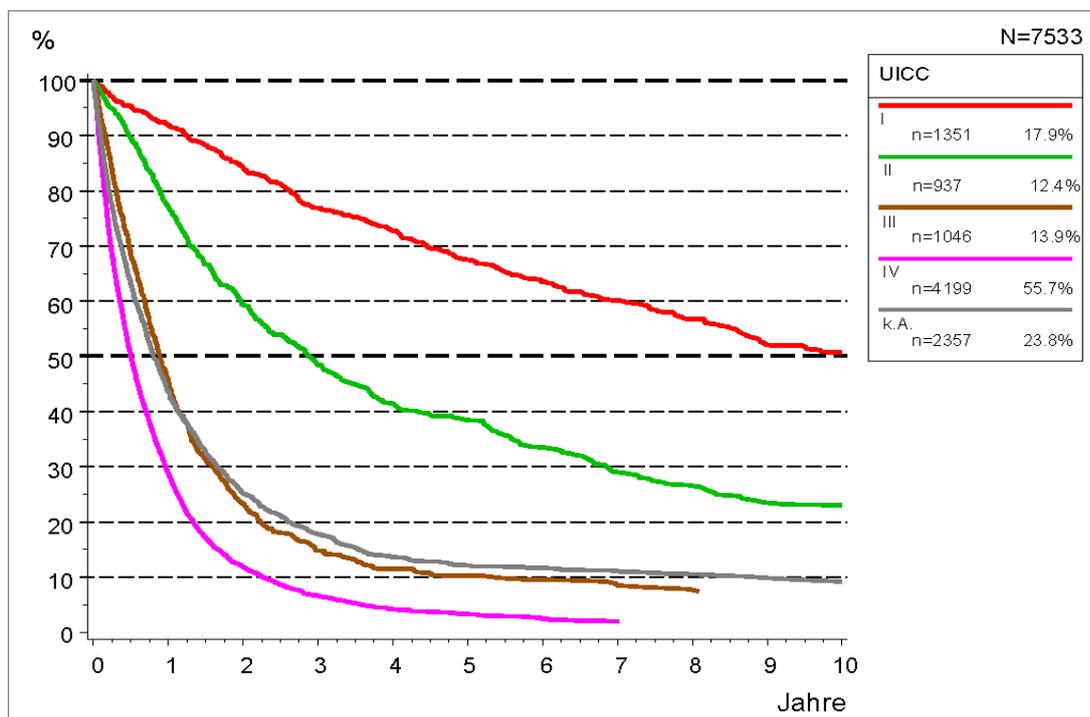
Im Folgenden werden Ursachen, Charakteristika und der natürliche Verlauf der Erkrankung Lungenkarzinom gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie dargestellt. Unter „natürlicher Verlauf“ sind auch die für Patienten verfügbaren Therapieoptionen zu verstehen. Über die Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Pathophysiologie der Erkrankung wird die Eingrenzung der Zielpopulation mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) als spezifische molekulare Subentität hergeleitet. Dies entspricht sowohl den aktuellen deutschen Leitlinien der DGHO (1) als auch 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 Prognose des Robert-Koch-Instituts (RKI) wird die Zahl der Neuerkrankungen 2016 in Deutschland bei 35.000 Männern und bei 20.300 Frauen liegen (4). Laut Daten aus dem Jahr 2012, erkrankten Männer im Mittel mit 70 Jahren, Frauen mit 69 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 15 % die zweithäufigste Krebstodesursache (4). Circa 44.500 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 3,3 % 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 Krankheitsstadium III und ca. 50 % im Krankheitsstadium IV befinden, d.h. Metastasen aufweisen (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: 30.12.2014.

### Risikofaktoren

Grundsätzlich entstehen Tumore 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 Nichtrauchern 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 sind für etwa 10 % der Patienten Kanzerogene im beruflichen

Umfeld verantwortlich für die Lungenkrebsentstehung (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 Schmerzinnervation der Lungen gering ist. Folglich wird bei den meisten Patienten die Krebserkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn bereits klinische Symptome bestehen. 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 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, einer Beteiligung von Gefäßstrukturen, von nervalen Strukturen oder von angrenzenden Organen zu erklären. Andererseits können im Krankheitsstadium der Metastasierung entsprechend der Lokalisation der Metastasen weitere Symptome auftreten. Beim Lungenkarzinom kommen besonders häufig Knochen- und Hirnmetastasen vor, die sich in Knochenschmerzen oder 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.

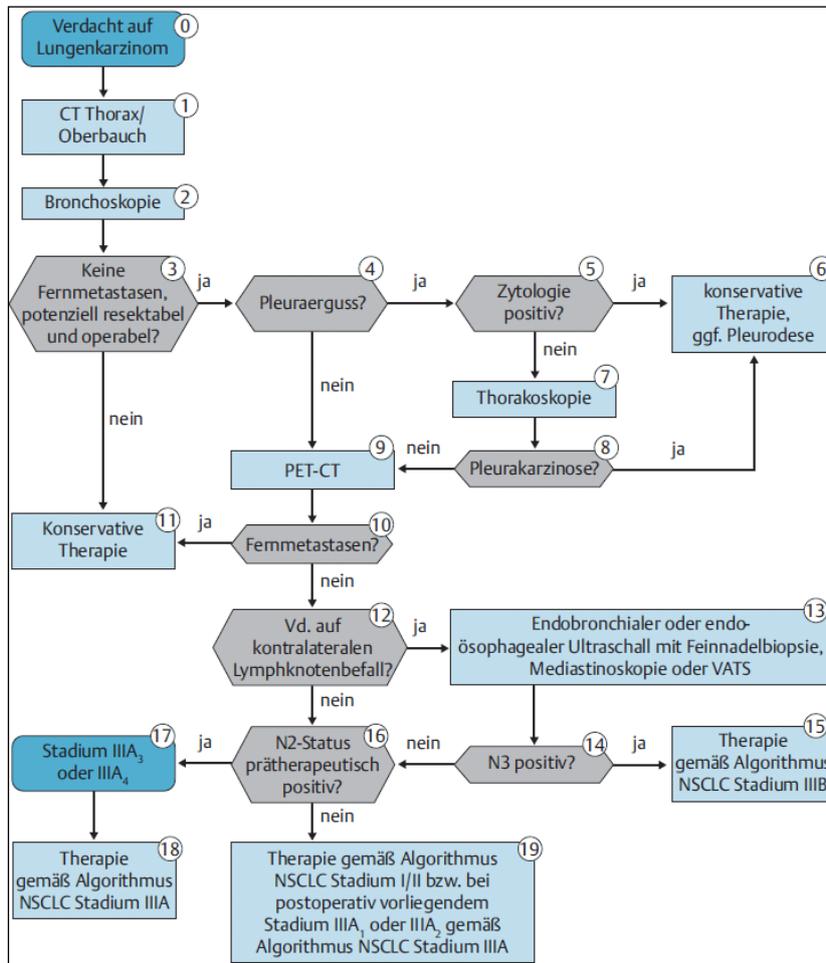
Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung nimmt die Prävalenz von Symptomen weiter zu. Beim Lungenkarzinom kommen besonders häufig Knochen- und Hirnmetastasen vor, die sich in Knochenschmerzen oder neurologischen Auffälligkeiten äußern können. In diesem Stadium ist ein Großteil 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 Tumortherapie 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 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 klinischen 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 (Fern-)Metastasen (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)

<b>T Primärtumor</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 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)
<b>N Regionäre Lymphknoten</b>	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
<b>M Metastasen</b>	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit 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 vorbehandelte NSCLC-Patienten beschränkt, deren Erkrankung sich in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbarem Stadium IIIB oder im metastasierten Stadium IV befindet.

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 - 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 her für eine Chemotherapie geeignet sind, haben in der Regel einen ECOG-PS im Bereich 0 bis 2 (3). Die Zielpopulation wird dadurch auf diese Patientenpopulation mit einem ECOG-PS bis maximal 2 eingeschränkt. Lediglich sehr

wenige Patienten, die auch bei einem ECOG-PS > 2 noch eine Chemotherapie erhalten können, gehören ebenfalls zur Zielpopulation.

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 Klassifikation der World Health Organization (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 (31, 32). Die Abgrenzung des NSCLC vom SCLC ist klinisch von besonderer Bedeutung, da sich daraus unterschiedliche Strategien bei der systemischen Therapie ergeben (25).

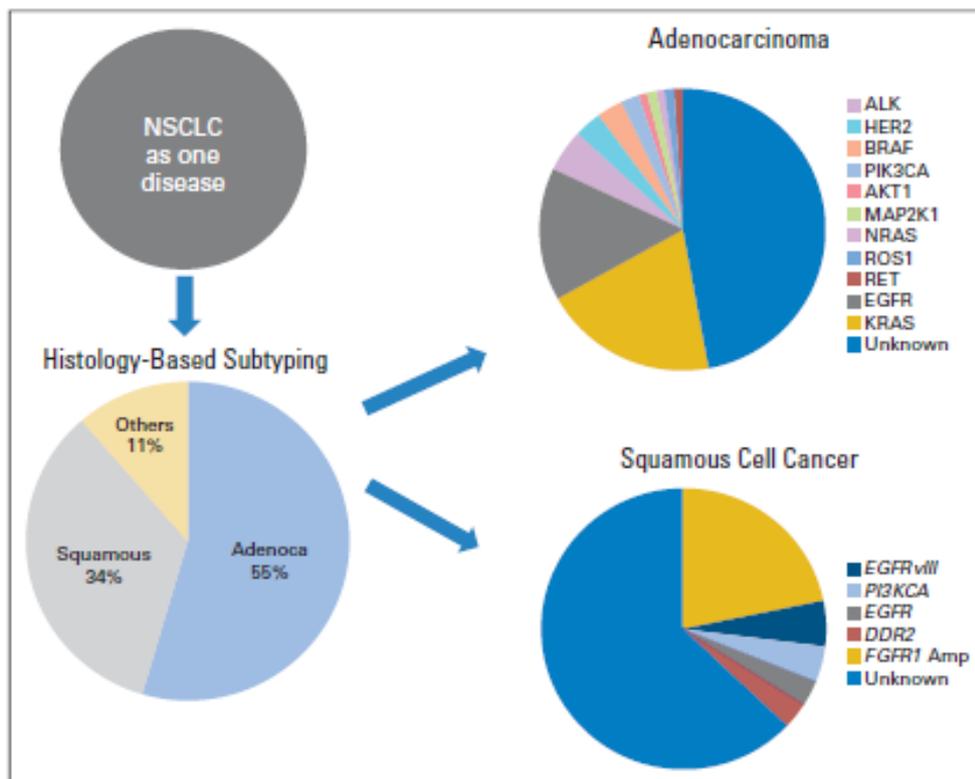
Die Gruppe der NSCLC wird histopathologisch in drei große Subentitäten differenziert: Adenokarzinome (ca. 60 % aller NSCLC), Plattenepithelkarzinome sowie großzellige und sarkomatoide Karzinome und Mischformen (adenosquamöse Karzinome) (32, 33). Andere Subtypen des NSCLC kommen seltener vor. Laut neuesten 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.

Die WHO hat Ende 2015 ein aktualisiertes Klassifikationssystem für Lungenkarzinome vorgestellt, das diese Aspekte berücksichtigt (34).

## 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 Tumorstadium teilweise von einzelnen Onkogenen abhängig zu sein (35). 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 (36, 37). Dabei unterscheiden sich Art und Häufigkeit der nachgewiesenen Mutationen zwischen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom (37, 38). 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: (39), adaptiert nach (37). Häufigkeitsangaben zu den onkogenen Treibermutationen finden sich in (37).

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 (40-42), siehe nachfolgende Abschnitte. Die verbleibenden ca. 50 % haben keine Mutationen oder Abweichungen vom Wildtyp oder entfallen auf andere bzw. bisher unbekannte Mutationen (42). 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 zugelassene zielgerichtete Therapieoptionen fehlen für diese molekulare Subgruppe derzeit noch (43).

Für Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC stehen mit den vier EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) Gefitinib, Erlotinib, Afatinib und Osimertinib wirksame 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 (43). 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 (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 (44). 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 die spezifische Therapie jedoch nicht, haben sie praktisch die gleiche Überlebenswahrscheinlichkeit wie Patienten ohne Treibermutation, die auch keine spezifische Therapie erhielten (45). 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 (46).

### **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 für „Echinoderm microtubule-associated protein-like 4“ (EML4) (47-49). Die Bruchpunkte im ALK-Gen sind weitgehend konstant, die Bruchpunkte im EML4-Gen hingegen variabel (50).

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 (51). 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 (52). 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) (50, 53). 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 (47, 54).

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 (55-57). 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 % (58, 59). Bestimmte Antikörper-Färbesysteme sind als in vitro Diagnostika für den Nachweis von ALK mittels IHC in NSCLC-Gewebe zugelassen und stellen eine mögliche Ergänzung zur aufwendigen FISH Diagnostik dar. In einer aktuellen Stellungnahme der deutschen

Gesellschaft für Pathologie in Zusammenarbeit mit der AG Thorakale Onkologie der AIO/Deutsche Krebsgesellschaft e. V. können IHC Ergebnisse je nach Analyse Bedingungen als alleiniges Testergebnis akzeptiert werden oder zumindest als Präscreening Test vor einer FISH Analyse eingesetzt werden (60). In Deutschland bietet die QuIP GmbH regelmäßig Ringversuche an, die der Qualitätssicherung der Nachweis-Methodik in einzelnen Laboren dienen.

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 (49, 61-64) und häufiger Nicht- bzw. Leichtraucher (55, 61, 62, 64, 65) im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Fusionen der ALK werden darüber hinaus zu über 80 % in Adenokarzinomen identifiziert und kommen bei Plattenepithelkarzinomen nur äußerst selten vor (62).

### **„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, 66) und als solche gekennzeichnet. Anzumerken ist, dass die Empfehlungen der 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 fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms:**

Als Standard wird in der Erstlinientherapie bei gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) eine platinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen (3, 25, 66). Auch die neueste Fassung der DGHO-Leitlinie (übereinstimmend mit der vorhergehenden Fassung) empfiehlt diese Therapie generell bei einem ECOG-PS 0 bis 2 (1). Als Kombinationspartner stehen in Deutschland aufgrund des Zulassungsstatus Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Vindesin (Zytostatika der zweiten Generation) und Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed

(Zytostatika der dritten Generation) zur Verfügung. Eine nicht-platinhaltige Kombinationstherapie (bestehend aus zwei Zytostatika) oder eine Monochemotherapie sollte nur bei Vorliegen von Kontraindikationen auf die Platinkomponente erfolgen (1, 3). Bei Vorliegen von aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors erfolgt die Behandlung mit Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib (1, 3).

Bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC ist seit November 2015 Crizotinib auch in der Erstlinienbehandlung zugelassen (67) und wird für die Behandlung in der Erstlinie für diese Patienten empfohlen (1). Sollte Crizotinib nicht eingesetzt werden, kann bei diesen Patienten bevorzugt Pemetrexed als Drittgenerationszytostatikum eingesetzt werden (1).

Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom erfolgt die platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed, Gemcitabin oder unter besonderer Berücksichtigung von Kontraindikationen mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie. Die Kombination von Bevacizumab zur platinbasierten Kombinationstherapie hat dabei im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsraten, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und in einigen Studien zu einer geringen, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit geführt (1). Die Kombinationstherapie mit Bevacizumab bis zur Progression durchgeführt werden. (3).

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-PS 3) kommen entweder eine tumorspezifische Therapie (EGFR-TKI) oder BSC in Frage. Bei Patienten, die nicht EGFR-mutiert oder ALK-transloziert sind oder deren diesbezüglicher Status unbekannt ist, werden für diese Patienten eine Monochemotherapie oder BSC empfohlen (1).

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).

Der Stellenwert der systemischen Erstlinientherapie ist unbestritten und der Vorteil gegenüber "Best Supportive Care" mit signifikanter aber moderater Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Standardchemotherapie 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 fortgeschrittenen 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 (allein oder in Kombination mit Nintedanib, letzteres jedoch nur bei Adenokarzinom), Erlotinib oder BSC erhalten (1). Docetaxel, Erlotinib oder BSC sind ebenfalls bei Patienten mit unbekanntem EGFR- oder ALK-Status oder fehlender EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation bei Nicht-Plattenepithelkarzinom eine Therapieoption (1). Patienten mit einem Platten-Epithelkarzinom und unbekanntem bzw. fehlender EGFR- oder ALK-Translokation sollen Nivolumab in der Zweitlinie erhalten (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), falls Crizotinib nicht bereits in der Erstlinie zum Einsatz kam. In diesem Falle sollten diese Patienten in der Zweitlinie Ceritinib oder eine platinhaltige Kombinationschemotherapie, ggfs. zuzüglich Bevacizumab erhalten (1). Die Therapie sollte dabei bis zum Progress oder dem Auftreten von Toxizitäten fortgeführt werden (3).

Die Identifikation von molekular charakterisierten Subgruppen, wie der Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen oder dem Vorliegen von ALK-Rearrangements, ist von hoher klinischer Relevanz, da durch das Vorhandensein von auf diese onkogenen Treibermutationen ausgerichteten spezifischen Tumortherapien für die betroffenen Patienten sehr viel deutlichere Therapieeffekte erreicht werden.

**Zielpopulation: vorbehandelte Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Chemotherapie in Frage kommt**

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 zugelassenen Indikation in diesem Dossier aus allen vorbehandelten 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, abhängig vom Allgemeinzustand und der Leistungsfähigkeit, Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0 - 2 für eine Chemotherapie geeignet sind (1). Die Zielpopulation wird dadurch auf diese Patientenpopulation mit einem ECOG-PS bis maximal 2 eingeschränkt. Lediglich sehr

wenige Patienten, die bei einem ECOG-PS von 3 oder sogar 4 Crizotinib erhalten können, gehören ebenfalls zur Zielpopulation. Generell werden im deutschen Versorgungsalltag Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS > 2) nur in begründeten, seltenen Ausnahmefällen mit einer Chemotherapie behandelt (68), statt dessen erhalten diese in der Regel und nach Leitlinienempfehlung BSC (1).

Mit der Identifizierung der onkogenen ALK-Fusionsproteine wurde 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 wurde für die Zielpopulation mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC erstmals eine innovative spezifische Therapie verfügbar, deren Wirksamkeit deutlich über die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten hinausging. Crizotinib ist seit November 2015 auch für die Behandlung von nicht-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC-Patienten zugelassen. Seit Mai 2015 ist mit Ceritinib ein zweites Medikament für Patienten mit ALK-positivem NSCLC verfügbar, jedoch ist dessen Einsatz nur nach vorheriger Therapie mit Crizotinib indiziert.

In zwei aktuellen Arbeiten, eine auf Daten von Patienten aus Deutschland beruhend, 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) (41). 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 treibermutationsspezifischer Tumortherapien beim fortgeschrittenen NSCLC im Stadium IV für Patienten mit Adenokarzinom (anhand von 1.211 Patienten mit gezielter Tumorthherapie 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 Tumorthherapie).

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 maximal 10 onkogene Treibermutationen eingeschlossen (45). 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 wurden (n=260 Patienten, mediane Überlebenszeit 3,5 Jahre) im Vergleich zu der Teilgruppe dieser

Patienten die keine zielgerichtete Therapie erhielten (n = 360, mediane Überlebenszeit 2,4 Jahre). 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 auch diese Studie den patientenrelevanten Zusatznutzen hinsichtlich einer statistisch signifikanten Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit mit einer Verlängerung von reichlich einem Jahr in der medianen Überlebenszeit für Patienten, die eine ihrer molekularpathologischen Tumorcharakteristika entsprechende zielgerichtete Tumorthherapie erhielten (45).

### 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 (41, 42). 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 häufiger Frauen betroffen als im ALK-negativen Kollektiv (64).

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. Dies wird in einem systematischen Review untersucht (69) und die Autoren kommen 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 die Arbeit von Shaw et al. (70).

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 Lungenkarzinom. Aufgrund der geringen Häufigkeit des ALK-positiven NSCLC basieren die vorliegenden retrospektiven Analysen nur auf kleinen Fallzahlen und können daher nur als Hinweis dienen. 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 (70) 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 eine Stratifizierung nach Alter und Nie- bzw. Leichtraucherstatus. Es 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 Hazard Ratio lassen darauf schließen, dass Patienten mit NSCLC aufgrund des Vorliegens einer ALK-Fusion keine bessere Prognose unter Standardchemotherapie haben (70). 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 (70).

Dieses Ergebnis wird durch eine weitere prospektive Kohortenstudie bestätigt, die auf deutschen Daten aus dem Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs beruht. Im Rahmen dieses Klinik-Zusammenschlusses werden seit 2009 Daten von mittlerweile rund 50 Kliniken und Onkologen 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 (71). 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 Landes Nordrhein-Westfalen erfasst (41). 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) (41). Auch bei dieser Analyse zeigt sich ein deutlicher Vorteil 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 4 beschrieben und diskutiert.

Einige zusammenfassende Ausführungen zu bisher bereits vorliegenden Daten zur Effektivität von Crizotinib bei Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC sollen diese generelle Charakterisierung der Zielpopulation abschließen. Details zum Nachweis des Zusatznutzens und ausführliche Darstellung der Daten der Zulassungsstudie PROFILE 1007 (A8081007) folgen in Modul 4.

Crizotinib ist der erste selektive ATP-kompetitive Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) und ihrer onkogenen Varianten.. Zur Zielpopulation für Crizotinib gehören grundsätzlich alle erwachsenen Patienten, die an einem ALK-positiven NSCLC erkrankt sind und sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (IIIB und IV) befinden. Eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass, abhängig vom Allgemeinzustand und der Leistungsfähigkeit, Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0 - 2 für eine Chemotherapie geeignet sind (1, 3). Die Zielpopulation in diesem Dossier (Anwendungsgebiet A) beschränkt sich auf Patienten, die bereits systemisch vorbehandelt sind.

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. 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 Tumorsprechens (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-positivem 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 (72). In Europa wurde für Crizotinib 2015 eine Indikationserweiterung für Patienten, die noch nicht systemisch vorbehandelt sind, ausgesprochen (73).

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 (74). Dieser G-BA Beschluss wurde vor dem Hintergrund des Zulassungsstatusbefristet bis zum 01.07.2016. Vorliegendes Nutzendossier stellt die Grundlage für eine Neu-Bewertung durch den G-BA dar.

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 (75).

Hervorzuheben ist, dass Crizotinib bei gesichertem ALK-positivem Lungenkarzinom inzwischen in vielen Ländern weltweit zugelassen ist und in anerkannten aktuellen Leitlinien explizit zur Therapie des ALK-positivem NSCLC empfohlen wird. (3, 25, 66) In Übereinstimmung damit wird in der aktuellsten internationalen Leitlinie des College of American Pathologists, der International Association for the Study of Lung Cancer und der Association for Molecular Pathology (2, 76) die routinemäßige standardisierte Testung auf das Vorhandensein von EGFR-Mutationen oder ALK-Rearrangements bei allen Patienten mit Lungenkarzinom empfohlen, sofern zumindest eine Nichtplattenepithel-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 (77).

Die Zulassung für vorbehandelte Patienten beruht bisher auf Datenschnitten aus den zwei offenen einarmigen Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 vom 01. Juni 2011, sowie einer Interimsanalyse der randomisierten, vergleichenden Phase-III-Studie PROFILE 1007, die nach dem Erreichen der gemäß SAP erforderlichen Ereignisse für die finale PFS-Analyse für die Endpunkte PFS, OS, ORR, PRO und Sicherheit/Verträglichkeit durchgeführt wurde (Datenschnitt per 30.03.2012). Der per 26.02.2016 vorliegende finale Studienbericht zur Studie PROFILE 1007, dessen patientenrelevante Endpunkte in Modul 4 dieses Nutzendossiers dargestellt sind, wird der EMA ebenfalls im Juni 2016 zur Verfügung gestellt. Zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung beim G-BA ist die Bewertung durch die EMA noch nicht abgeschlossen.

Wie die Studienergebnisse der beiden einarmigen Studien zeigen, konnte für Crizotinib ein objektives Ansprechen bei mehr als der Hälfte der Patienten der Zielpopulation erreicht werden. Das derzeitige mediane PFS von den ab Zweitlinie behandelten, teilweise mehrfach vorbehandelten Patienten liegt in der Studie PROFILE 1001 bei 9,7 Monaten sowie bei 7,8 Monaten in der Studie PROFILE 1005 und übersteigt damit die bisherige mediane Lebenserwartung von NSCLC-Patienten, die bisher bei der Zweitlinientherapie von molekular nicht charakterisierten Patientenpopulationen beobachtet wurde. Das mediane Gesamtüberleben dieser zum Großteil mit mehr als zwei Therapielinien vorbehandelten Patientenpopulation wurde bisher nur in der Studie PROFILE 1001 erreicht; es liegt bei 29,6 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten liegt derzeit in den Studien 1001 bzw. 1005 bei 87,8 % bzw. 81,7 %. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 72,2 % bzw. 66,5 % (78, 79). Die Gabe von Crizotinib ist darüber hinaus auch mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Krankheitssymptome und der Lebensqualität unter der Therapie verbunden. Die Ergebnisse der beiden einarmigen Studien wurden ausführlich in Modul 4 bei der Ersteinreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Crizotinib (Anwendungsgebiet A) im Jahr 2012 dargestellt (80). Da diese in dieser Neueinreichung des Nutzendossiers nicht noch einmal in Modul 4 dargestellt werden, sei für Einzelheiten auf diese Darstellung hingewiesen.

Durch die in Modul 4 dargestellten Studienergebnisse der Phase-III-Studie PROFILE 1007 (Analyse zum Datenschnitt vom 31.08.2015 aus dem finalen Studienbericht) wird die Effektivität von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie im direkten Vergleich bestätigt. Die Studie dauerte länger, als ursprünglich erwartet, da es wegen einer längeren

Überlebenszeit der Patienten länger dauerte, bis die für die statistische Fallzahlplanung der Studie erforderliche Ereignisanzahl (Anzahl Todesfälle) erreicht worden war.

Im „Preliminary Clinical Study Report“ vom 02.12.2012 sind der primäre Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), sowie die Daten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die über PRO erhoben wurden, final berichtet (Datenschnitt vom 30.03.2012). Zu diesem Studienbericht gibt es eine Version vom 19.06.2015, die einige Datenkorrekturen zum Endpunkt TTD (kombinierter Endpunkt aus den Symptomen Husten, Atemnot und Schmerzen (Thorax) des PRO-Fragebogens EORTC QLQ-LC13) beinhaltet.

Zusätzliche Informationen zur Studie PROFILE 1007 liegen mit dem finalen Studienbericht vom 26.02.2016 vor. Dieser enthält die finalen Daten und Aussagen der Studie zum Gesamtüberleben und zur Sicherheit/Verträglichkeit. Diese Informationen sind wie vorgesehen strukturiert im Modul 4 dargestellt und erläutert. Zur vollständigen Beurteilung der Ergebnisse der Studie PROFILE 1007 (A8081007) sind mithin beide genannten Studienberichte heranzuziehen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für den finalen Studienbericht (31.08.2015) hatten noch nicht alle Patienten die Studie beendet; es war jedoch die Anzahl der Ereignisse für die finale Analyse erreicht. Am 05.01.2016 war dann die Nachbeobachtung für alle Studienpatienten ebenfalls abgeschlossen („last patient last visit“). Aus diesem Grund wird es ein Addendum zum finalen Studienbericht geben, der voraussichtlich im Herbst 2016 vorliegen wird. Dieser wird im Einvernehmen mit der EMA nicht mehr an diese Zulassungsbehörde weitergeleitet.

Die zuvor genannten Analysen, die sich auf die Datenschnitte vom 30.03.2012 und 31.08.2015 beziehen, sowie zusätzliche Auswertungen, die beruhend auf diesen Datenschnitten extra für das Nutzendossier vorgenommen wurden, sind ausführlich in Modul 4 dieses Nutzendossiers dargestellt. Sie werden im Modul 4 zur Charakterisierung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Crizotinib im Anwendungsgebiet A herangezogen. Hier sei zusammenfassend darauf hingewiesen, dass sich aus den Darstellungen in Modul 4 ergibt, dass Crizotinib in der Zielpopulation einen sehr deutlichen Zusatznutzen bezüglich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zeigt. Damit kann abschließend festgestellt werden, dass Crizotinib den bisher ungedeckten medizinischen Bedarf in der Zielpopulation deutlich besser zu decken in der Lage ist, als es die zweckmäßige Vergleichstherapie vermag.

### **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.*

### **Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland**

Nach der neuesten Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts (RKI) aus dem Jahr 2015 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 (4). Aktuelle Daten zur bundesweiten Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland liegen für die Jahre 2011 und 2012 vor ((4), siehe auch Tabelle 3-4). Im Jahr 2011 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 35.270 und für Frauen bei 17.710, für beide Geschlechter zusammen bei 52.980. Im Jahr 2012 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 34.490 und für Frauen bei 18.030, für beide Geschlechter zusammen bei 52.520. Für das Jahr 2016 wird eine Inzidenz für das Lungenkarzinom bei den Männern von 35.000 Erkrankten und bei den Frauen von 20.300 Erkrankten prognostiziert; das entspricht insgesamt 55.300 neu erkrankten Patienten im Jahr 2016 (4).

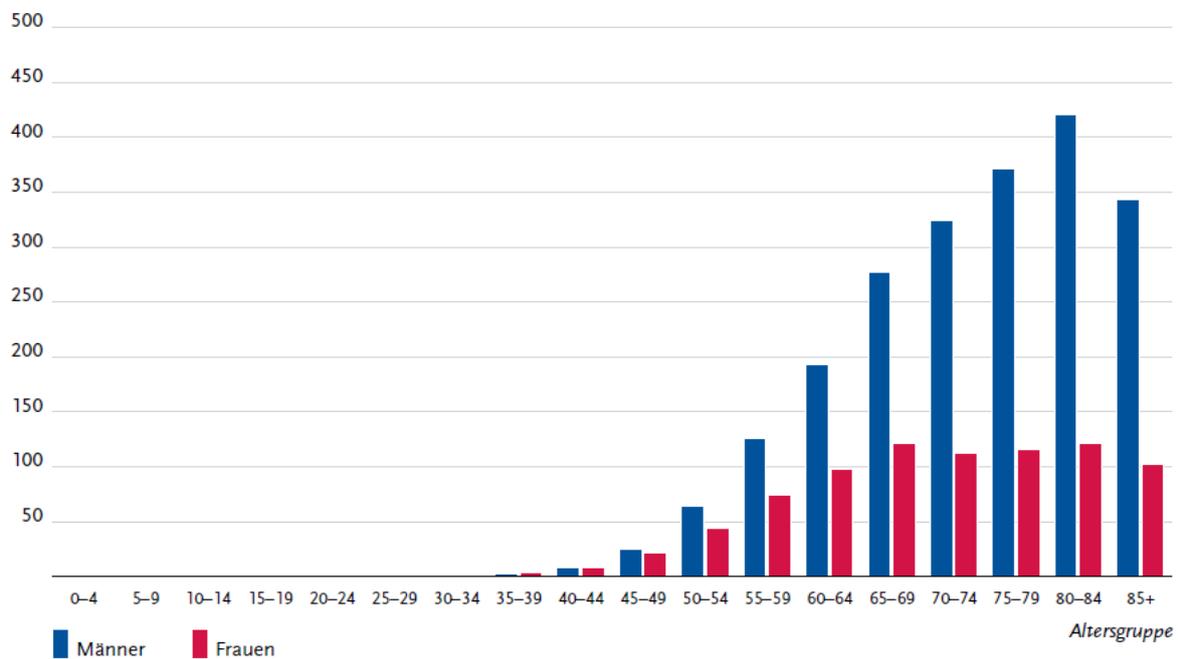
Tabelle 3-4: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34)

	<b>Inzidenz 2011</b>		<b>Inzidenz 2012</b>		<b>Inzidenz 2016 (Prognose)</b>	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>Lungenkarzinom ICD-10 C33-34</b>	35.270	17.710	34.490	18.030	35.000	20.300
<b>Gesamt</b>	<b>52.980</b>		<b>52.520</b>		<b>55.300</b>	

Quelle: (4)

Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms lag 2012 bei 70 Jahren für Männer und bei 69 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, 2011-2012



Quelle: (4)

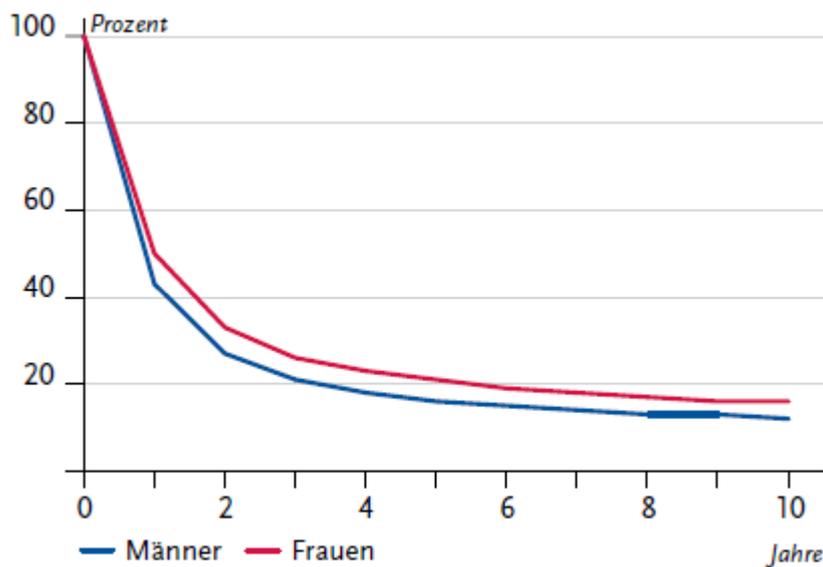
Wird die Zahl der Neuerkrankungen über die letzten Jahre altersstandardisiert betrachtet, so ist eine abnehmende Tendenz bei den Männern und eine ansteigende Tendenz bei den Frauen zu verzeichnen, was durch ein verändertes Rauchverhalten mit Zunahme des Rauchens bei den Frauen erklärt werden kann. Obwohl 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 für Männer zunächst leicht an, um ab ca. 2010 jedoch ein Plateau erreicht zu haben und schließlich sogar leicht rückgängig zu sein. Bei Frauen nimmt die Zahl der Neuerkrankungen seit 2000 kontinuierlich und weitgehend gleichbleibend zu.

Aus der altersspezifischen Inzidenz wird deutlich, dass die Inzidenz geschlechtsunabhängig mit dem Alter stark ansteigt. Inzidenten Patienten, die jünger sind als 18 Jahre, kommen in nur sehr geringer Zahl vor (siehe Abbildung 5). Im Weiteren wird für die Ableitung der Größe der Zielpopulation mit allen inzidenten Patienten gerechnet. Da nur erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet A mit Crizotinib behandelt werden sollen, wird dadurch 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 (d.h. die tatsächliche Anzahl an erwachsenen Patienten wird geringfügig überschätzt), was jedoch für die folgenden Schritte nicht immer noch einmal zusätzlich erwähnt wird, da der Effekt vernachlässigbar ist.

Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation wird als Basis die Anzahl der inzidenten Patienten (Prognose für 2016) verwendet, wie sie in Tabelle 3-4 angegeben ist (4).

In Abbildung 6 sind des Weiteren die relativen Überlebensraten (für die ersten 10 Jahre nach Diagnose) für die Diagnosejahrgänge 2011 und 2012 getrennt nach Geschlecht dargestellt.

Abbildung 6: Relative Überlebensraten bis 5 Jahre nach Diagnose (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2011-2012



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 2011 und 2012 vor (4), eine Prognose für die Zukunft wird nicht angegeben. 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 2011 betrug diese Prävalenz bei Männern  $n = 49.600$  und bei Frauen  $n = 28.700$ , für beide Geschlechter zusammen also  $n = 78.300$ . Im Jahr 2012 lag die 5-Jahres-Prävalenz für Männer bei  $n = 49.000$  und für Frauen bei  $n = 29.200$ ; für beide Geschlechter zusammen also bei  $n = 78.200$ . Die Daten sind in Tabelle 3-5 zusammengestellt.

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

	5-Jahres- Prävalenz 2009		5-Jahres- Prävalenz 2010		5-Jahres- Prävalenz 2011		5-Jahres- Prävalenz 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>Lungen- karzinom C33-34</b>	49.200	26.200	49.000	27.100	49.600	28.700	49.000	29.200
<b>Gesamt</b>	<b>75.400</b>		<b>76.100</b>		<b>78.300</b>		<b>78.200</b>	

Quelle: (4, 81)

Neuere Daten zur 5-Jahres Prävalenz liegen für Deutschland noch nicht publiziert vor.

*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.*

### **Inzidenz**

Für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33, 34) stehen für die Jahre 2011 und 2012 die aktuellsten Daten zu den rohen Erkrankungsdaten je 100.000 Einwohner zur Verfügung (4). Die rohe Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner lag 2011 bei Männern bei 90,0 und bei Frauen bei 43,1. 2012 lag diese rohe Erkrankungsrate bei den Männern bei 87,8 und bei Frauen bei 43,9. Die Prognose der rohen Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2016 wird mit 87,5 bei Männern und 49,1 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 87,5/100.000 Einwohner angenommen, wie sie für das Jahr 2016 prognostiziert wurde. Es ist hierbei anzunehmen, dass die Inzidenzrate für das Lungenkarzinom in Deutschland bei den Männern weiter 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 2016 - 2021 angenommen, dass die durch das RKI prognostizierte Rate für Männer konstant bleibt. Dies scheint gerechtfertigt, da es auch nur einen sehr geringen Unterschied zwischen der diesbezüglichen Angabe für 2012 und der Prognose für 2016 gibt. Für die Frauen wurde wegen der erkennbaren Trends der vergangenen Jahre die Prognose des RKI für das 2016 als konstant angenommen (die Prognose für 2016 liegt deutlich über dem tatsächlichen Wert für 2012, selbst wenn man die Änderung von 2011 auf

2012 linear fortschreibt). Diese lineare Extrapolation stellt jedoch ebenfalls eine vereinfachende Schätzung dar und es wird davon ausgegangen, dass sich die vermutete anfängliche Überschätzung der zitierten Prognose für 2016 (4) mit einer möglichen leichten Unterschätzung für die letzten beiden Jahre der hier gegebenen „Vorhersager“ ausgleicht.

Die Berechnung der Anzahl der Neuerkrankungen in den kommenden 5 Jahren (siehe Tabelle 3-6) stützt sich auf die aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W2 – „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung“ (82)), die Grundlage für die prognostischen Berechnungen waren (83).

Tabelle 3-6: 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)
<b>2016*(Prognose RKI)</b>	<b>35.050</b>	<b>87,5</b>	<b>20.337</b>	<b>49,1</b>
2017	35.110	87,5	20.341	49,1
2018	35.139	87,5	20.333	49,1
2019	35.138	87,5	20.315	49,1
2020	35.109	87,5	20.282	49,1
2021	35.049	87,5	19.747	49,1

\* publizierte Daten zur Inzidenz nach: (4)

### Prävalenz

Aus der obigen Darstellungen (siehe Tabelle 3-5) lässt sich ableiten, dass bei steigender Prävalenz bei Frauen und gleichzeitig abnehmender Prävalenz bei Männern (die sich in der jeweiligen Anzahl der Veränderung prävalenter Patienten sehr gut ausgleicht), die 5-Jahres Prävalenz für beide Geschlechter seit 2011 weitgehend konstant ist. Jedoch könnte der demographische Wandel in Deutschland auch hier zu einem weiteren leichten Anwachsen der Anzahl prävalenter Patienten beitragen, wobei weder das eine noch das andere derzeit aus den vorliegenden Zeitreihen sicher geschlossen werden kann. Damit wird für die kommenden 5 Jahre von einer konstanten 5-Jahres-Prävalenz von 78.200 Patienten ausgegangen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Crizotinib (XALKORI)	87 bis 494	76 bis 427

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.*

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.

Im Rahmen der Neueinreichung des Nutzendossiers zum 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 laut Fach- und Gebrauchsinformation:**

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

In der Zusammenschau dieser Kenngrößen wird abschließend 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 fachlich begründeten Hierarchie der Ableitung folgen müssen, wird hier zunächst ein kursorischer „Leitfaden“ der Schritte aufgezeigt:

- a) Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland – Ableitung der Gesamtanzahl relevanter Patienten mit Lungenkarzinom**
- 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 bezüglich ihres ALK-Status getestet werden**
- f) Anteil der Patienten aus e), die bereits eine systemische Vorbehandlung erhalten haben**
- g) Anteil der Patienten aus f), die in der Vortherapie noch nicht Crizotinib erhalten haben**
- h) Anteil der Patienten aus g), die aufgrund ihres Allgemeinzustandes für einen Einsatz von Crizotinib in Frage kommen**

Diese Schritte werden nachfolgend dargestellt und die notwendigen Kenngrößen abgeleitet.

- a) Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland – Ableitung der Gesamtanzahl relevanter Patienten mit Lungenkarzinom**

Für die Herleitung der Patientenzahl ist es zunächst erforderlich, die Anzahl der Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland zu kennen, die sodann weiter eingeschränkt werden muss, um zu ermitteln, bei welcher Anzahl davon die spezifischen histologischen und immunhistologischen Kriterien, das klinische Stadium und der Allgemeinzustand zutreffen,

die für eine zulassungskonforme Anwendung von Crizotinib im Anwendungsgebiet zu berücksichtigen sind.

Um die Gesamtzahl in einem Zeitraum lebender Lungenkrebspatienten so gut wie möglich abzuschätzen, wird prinzipiell das Vorgehen des IQWiG in ähnlich gelagerten Nutzenbewertungsverfahren bei Patienten mit vorbehandeltem Lungenkrebs adaptiert. Das IQWiG hat für die Ableitung der Patientenzahl in vier zurückliegenden Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet NSCLC und vorbehandelte Patienten die 5-Jahres-Prävalenz für den Zeitraum vor dem relevanten Jahr der Bewertung zu der Anzahl der im jeweiligen Bewertungs-Jahr inzidenten Patienten addiert (84-87). Eine 100%-ige Addition der prävalenten Patienten in der Situation vorbehandelter Patienten (wie im vorliegenden Anwendungsgebiet zutreffend) stellt jedoch eine sehr deutliche Überschätzung der tatsächlich für eine Zweitlinienbehandlung in Frage kommenden Patienten dar (die generelle Tatsache der Überschätzung wird vom IQWiG jeweils auch attestiert). Dies ist deshalb der Fall, da es innerhalb eines Jahres nicht möglich ist, dass alle Patienten aller klinischer Stadien (denn diese sind in diesem Schritt alle zu subsumieren) von der Diagnostik über ggfs. mögliche Operation des Primärtumors und die Erstlinientherapie inkl. des sich daran anschließenden Intervalls einer stabilen Erkrankung im gleichen Jahr bereits mit der Zweitlinientherapie beginnen werden. Die Patienten, die aus diesen unmittelbar chronologischen Gründen nicht in ihrem Diagnosejahr noch eine Zweitlinientherapie beginnen, gehen durch die Berücksichtigung der prävalenten Patienten jedoch prinzipiell in die zu ermittelnde Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkrebs, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen, ein. Diese werden also nicht übersehen. Aus diesem Grund müssen die nicht mehr im Diagnosejahr in Frage kommenden Patienten jedoch von den inzidenten Patienten abgezogen werden, da sie ansonsten doppelt gezählt würden.

Außerdem werden einige Patienten nicht für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen, weil erstens ihr Allgemeinzustand dies nicht zulässt oder – zweitens – sie bereits vorher verstorben sind. Diesen beiden möglichen Gründen wird jedoch mittels der beiden späteren Ableitungsschritte f) und h) ganz generell für die Population Rechnung getragen, so dass diese Gründe an dieser Stelle nicht zusätzlich reduzierend einzubringen sind.

Es bleibt der Anteil der inzidenten Patienten abzuschätzen, die, abhängig von ihrem Diagnosezeitpunkt, aus den „logistischen“ Gründen der Behandlungsabfolge nicht im gleichen Jahr mit der Zweitlinientherapie beginnen. Wenn man dazu die Verteilung der Inzidenz über den Jahresverlauf als konstant annimmt – wogegen keine bekannten Kriterien sprechen –, kann man sich der Beantwortung der Frage chronologisch nähern: Patienten, die am Jahresanfang diagnostiziert werden, sind sicher eher zu der Menge der Patienten zu zählen, die für eine mögliche Zweitlinientherapie im gleichen Jahr in Frage kommen, als später im Jahr diagnostizierte. Mit Hilfe dieser Analogie kann die chronologische Veranschaulichung im Anschluss direkt wieder in eine quantitative Angabe, nämlich eine Patientenzahl „zurückübersetzt“ werden; von diesem Gedankengang wird hier im Folgenden Gebrauch gemacht.

Je später im Jahr die Diagnose Lungenkrebs gestellt wird, desto unwahrscheinlicher bis unmöglich wird ein Beginn der Zweitlinientherapie im dann laufenden Jahr. Patienten deren

Diagnose im ersten Quartal gestellt wird, werden zu den Patienten mit möglicher Zweitlinientherapie im gleichen Jahr hinzugezählt. Alle Patienten, deren Diagnose im letzten Quartal gestellt wird, werden nicht hinzu gezählt. So ergibt sich nach Auffassung von Pfizer eine plausible, realistische Abschätzung.

Den genauen Anteil festzulegen ist aufgrund der Zusammensetzung des Patientenkollektivs aus allen Stadien und mit allen daraus resultierenden Behandlungspfaden sowie der Verteilung der Dauer eines progressionsfreien Intervalls nach einer systemischen Erstlinientherapie nicht möglich. Deshalb sollte an dieser Stelle eine Spannweite einbezogen werden, um eine realistische Unter- und Obergrenze für die weitere Ableitung der Patientenzahl einzubeziehen. Wir wählen hierfür 25 % (das entspricht einem Diagnosezeitpunkt im ersten Quartal eines Jahres) aller im Jahreszeitraum inzidenten Lungenkrebspatienten als Untergrenze. 75 % werden als Obergrenze (das entspricht einem Diagnosezeitpunkt in den ersten drei Quartalen eines Jahres) angenommen als Obergrenze. Man könnte auch hierfür durchaus einen z.T. deutlich kleineren Wert als realistisch annehmen. Als Obergrenze jedoch 100 % anzunehmen wird aus den dargelegten Gründen für eine nicht realistische, zu starke Überschätzung der tatsächlich in Betracht kommenden Patientenzahl angesehen, da zumindest für die im Jahresverlauf „letzten 25 %“ an Neudiagnosen (entsprechend dem Diagnosezeitpunkt im 4. Quartal eines Jahres) praktisch keine Möglichkeit besteht, noch im gleichen Jahr mit einer Zweitlinientherapie zu beginnen.

Insgesamt wird als Basis aller zu berücksichtigender Patienten mit Lungenkrebs die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für Lungenkrebs-Diagnosen ab und inklusive 2011 (d.h. die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015) und 25 % der inzidenten Patienten für 2016 (Untergrenze) bzw. 75 % der inzidenten Patienten für 2016 (Obergrenze) herangezogen. Die Inzidenz für das Jahr 2016 steht aus den Angaben des RKI als Prognose direkt zur Verfügung (4) – es sind 55.300 Patienten (siehe oben unter Abschnitt 3.2.3, Inzidenz). Die 5-Jahres-Prävalenz aus der gleichen Quelle ist bis zum Jahr 2012 vorhanden, wie oben unter Abschnitt 3.2.3 bereits hergeleitet, kann diese begründet als konstant angenommen werden und gilt damit auch für 2015 unverändert (78.200 Patienten).

Somit ergeben sich in der Summe ein Wert von **92.025** Patienten für die realistische **Untergrenze** der **Anzahl der zu berücksichtigenden Patienten mit Lungenkrebs** und **119.675** Patienten für die diesbezügliche **Obergrenze**. Diese Werte werden in den nun folgenden Ableitungsschritten verwendet.

#### **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 (88). Aus der analogen Darstellung des Gesamtüberlebens nach Histologie konnte ein Anteil von Patienten mit NSCLC von 79,71 % ermittelt werden.

Aus Analysen des Münchner Tumorregisters, die sich mit dem Stichtag der Daten vom 30.12.2014 (Auswertung vom 13.05.2015) auf 27.585 Patienten mit Lungenkrebs der Diagnosejahre 1988 bis 2013 bezieht (22.195 mit NSCLC und 5.390 mit SCLC), ergibt sich ein Anteil der Patienten mit NSCLC an allen diagnostizierten Lungenkrebsfällen von 80,5 % (7, 89).

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, wählt Pfizer für den Anteil der NSCLC-Patienten an allen Lungenkrebs-Neuerkrankungen die höchste Angabe von 82,03 % aus, 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 ein hoher Anteil an Patienten im Stadium IIIB noch grundsätzlich kurativ therapierbar ist. Einem konservativen Ansatz folgend, werden für die Ableitung der Patientenzahl der Zielpopulation jedoch auch diese Patienten des Stadiums IIIB mit subsumiert. Die abzuleitende Patientenzahl der Zielpopulation wird dadurch überschätzt, jedoch wird diese Überschätzung als gering erachtet und die Auswirkung auf die Größe der Zielpopulation ist ohnehin weiter reduziert, da in den folgenden Schritten weitere Selektionen der Gesamtpopulation angewandt werden. 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, 90). 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 (91). Dieses Register sammelt seit 2010 systematisch Daten von bisher 2.505 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 Verzerrung zu hohen Stadien auszugehen, da Patienten in niedrigeren Stadien, die u.a. chirurgisch behandelt werden können, hier unterrepräsentiert sein könnten. Für die Ableitung von Kenngrößen innerhalb der Patienten mit NSCLC, die sich im Stadium IIIB oder IV befinden, namentlich der Verteilung des ECOG-PS und des Anteils von Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten (Herleitungsschritte e) und f) ), sind diese Daten jedoch eine sehr umfassende und repräsentative Quelle. Für diese Zwecke 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 (90). 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) (90).

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 zieht Pfizer hierfür die Ergebnisse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. heran. 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 dieser Subgruppe 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, 59, 76, 92). Da dieses Vorgehen den aktuellen Leitlinien bzw. Empfehlungen zur ALK-Testung entspricht (2, 60, 76), 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 (Anwendungsgebiet A) – Ersteinreichung 2012 (93) – 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 (94). Schließlich standen mit zwei sehr aktuellen Meta-Analysen zwei weitere Quellen zur Verfügung, die ihrerseits durch systematische Literaturrecherchen Quellen zur Ermittlung der Rate an Patienten mit ALK-positivem NSCLC waren (64, 95). Eine weitere Arbeit, die ausschließlich ein Patientenkollektiv aus Deutschland untersucht hat, erschien Anfang 2015 und wurde ebenfalls einbezogen (96).

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 (41, 42, 48, 96-100). 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 (98)	Spanien	unizentrisch	prospektiv	86
Martinez 2013 (99)	Spanien	unizentrisch	retrospektiv	85**
Perner 2008 (48)	Schweiz	multizentrisch	retrospektiv	603***
Salido 2011 (100)	Spanien	unizentrisch	retrospektiv	107
Seidel 2013 (41)*	Deutschland	multizentrisch	prospektiv	1.407**
Blackhall 2014 (97)	Europa	multizentrisch	prospektiv	1.281
Barlesi 2016 (42)	Frankreich	multizentrisch	prospektiv	8.134****
Jurmeister 2015 (96)	Deutschland	multizentrisch	retrospektiv	444**

\* - Nur die prospektiven Patienten aus Deutschland wurden berücksichtigt

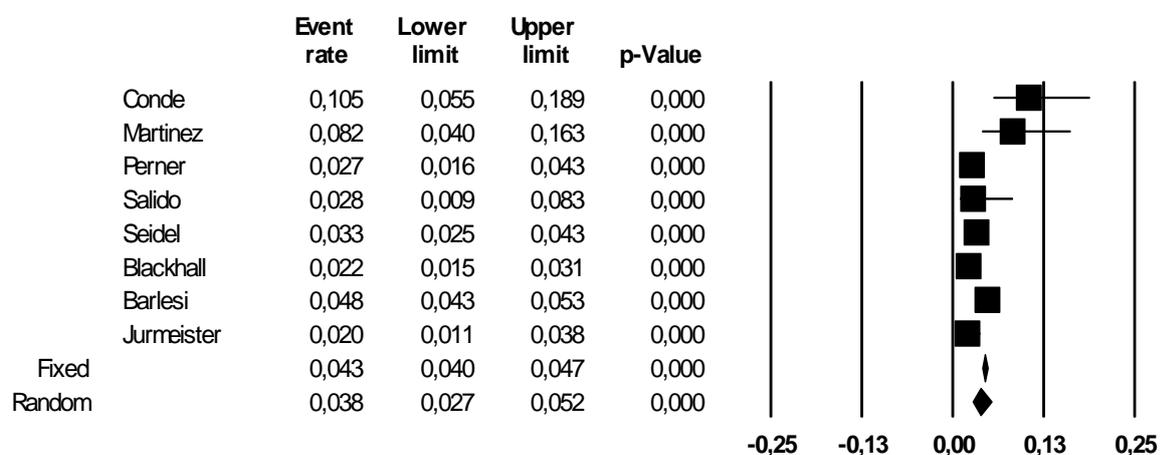
\*\* - Nur die Patienten, die tatsächlich bezüglich ALK-Status analysiert wurden, konnten einbezogen werden

\*\*\* - Einschließlich 96 Patienten aus den USA

\*\*\*\*- Es handelt sich hierbei um analysierte Proben. In der Studie gibt es Patienten, von denen mehr als eine Probe analysiert wurde, aber die genaue Zahl für Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist nicht berichtet.

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 7 dargestellt.

Abbildung 7: Rate der Patienten mit ALK-positivem NSCLC - Ergebniszusammenfassung

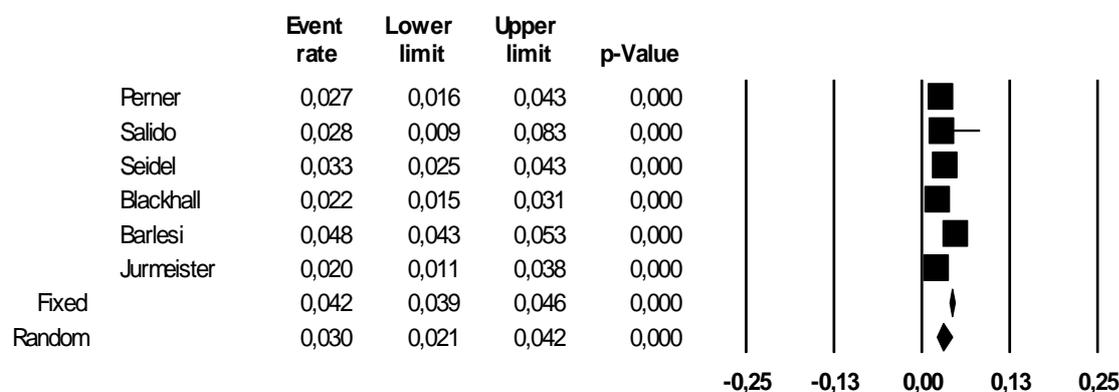


Bei einem  $I^2$  von 83,1 % ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten ein gemeinsamer Schätzwert von 3,8 %. Hierbei fällt auf, dass die Heterogenität hoch ist, vor allem aber die Ergebnisse zweier Studien dazu beizutragen scheinen, das sind Conde et al. 2012 und Martinez et al. 2013 (98, 99). Hierbei 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 (100) 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. Eventuell handelt es sich - entgegen der Beschreibung in der Publikation um eine in gewissem Maße selektierte Stichprobe, woraus höhere Raten resultieren können.

Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurde der gemeinsame Schätzer ALK-positiver NSCLC noch einmal ermittelt, wobei die beiden Studien Conde et al. 2012 (98) und Martinez et al. 2013 (99) ausgeschlossen wurden. Das Ergebnis ist in

Abbildung 8 dargestellt.

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



Bei einem  $I^2$  von 83,9 % ergibt sich im Modell mit zufälligen Effekten ein gemeinsamer Schätzwert für die Rate an ALK-positiven NSCLC von 3,0 %. Obwohl die Heterogenität weiterhin stark ist, liegen die Schätzwerte der einzelnen Studien recht eng beieinander und der Gesamtschätzwert fällt geringer aus als in der Variante mit allen verfügbaren Studien. Weitere Faktoren, die die starke Heterogenität erklären könnten, sind nicht erkennbar. Die Fallzahlen der individuellen Studien differieren sehr stark und dadurch können die nicht sehr großen Abweichungen zwischen den studienspezifischen Punktschätzern zu dieser hohen Heterogenität (die durch das  $I^2$  angezeigt werden) führen. Die nicht in allen Konstellationen

günstigen statistischen Eigenschaften des  $I^2$ -Maßes sind bekannt und beinhalten z.B. das Phänomen, dass der Wert von  $I^2$  mit steigender Patientenzahl in der Meta-Analyse steigt, selbst wenn die Variabilität zwischen den Studien konstant ist (101). Es wird jedoch für die weitere Berechnung nicht der meta-analytische Schätzwert von 3,0% verwendet, sondern die Spannweite von 2,0% (96) bis 4,8% (42). Dies wird in Anlehnung an das vom IQWiG vorgeschlagene Vorgehen aus der Nutzenbewertung zu Crizotinib in der Erstlinientherapie (102) so vorgenommen.

Es sei darauf hingewiesen, dass nur eine Angabe zur Rate ALK-positiver NSCLC spezifisch nach Stadien verfügbar ist (96). 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 (96).

Es wird im Folgenden für die Ableitung der Patientenzahl in der Zielpopulation mit der o.g. Spannweite (kleinster Wert aus einer der eingeschlossenen Studien – größter Wert aus einer der eingeschlossenen Studien) gerechnet. Dieses Vorgehen folgt der Vorgehensweise des IQWiG in der Nutzenbewertung zu Crizotinib (neues Anwendungsgebiet – Erstlinienbehandlung) (102). Die Spannweite ergibt sich demzufolge aus 2,0% für die Untergrenze der Rate der Patienten mit ALK-positivem NSCLC und mit 4,8% für die entsprechende Obergrenze.

#### **e) Anteil der Patienten, die bezüglich ihres ALK-Status getestet werden**

Um den Anteil der Patienten mit ALK-positivem NSCLC weiter bestimmen zu können, ist es erforderlich, die Test-Rate zu berücksichtigen, d.h. mit welcher relativen Häufigkeit werden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bezüglich des Vorliegens von ALK-Translokationen überhaupt getestet. Generell wird die Testung auf onkogene Faktoren in den relevanten deutschen Leitlinien frühzeitig, vor Beginn der Erstlinientherapie empfohlen (1, 25). Diese Empfehlung ist im Sinne einer bestmöglichen Patientenversorgung unmittelbar plausibel. Mit

dem Vorliegen spezifischer Therapien für onkogene Treibermutationen sollte deren Einsatzmöglichkeit mit Beginn der Erstlinientherapie geklärt sein, da diese in der Regel eine höhere Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit im Vergleich zu Chemotherapien nachgewiesen haben. Es ist jedoch ebenso bekannt, dass aus unterschiedlichen Gründen nicht 100 % aller neu diagnostizierten NSCLC Patienten tatsächlich getestet werden. Beispielsweise erfolgt eine Testung bei Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand, für die ohnehin nur eine BSC-Therapie in Frage kommt, sehr selten. Diese Verhältnisse sind seit längerem für EGFR-Testungen bekannt (103), wofür selbst nach vielen Jahren verfügbarer spezifischer Therapieoptionen eine theoretisch erstrebenswerte Testrate von 100 % nicht erreicht wurde und aus o.g. und weiteren Gründen des Versorgungsalltags höchstwahrscheinlich auch nicht erreicht werden wird. So betrug die EGFR-Testrate Ende 2012 60 % und Ende 2014 71 % (103). Die Studie wurde in Deutschland in diesen zwei Phasen (Erhebungen jeweils Ende 2012 und 2014) bei ca. 100 erfahrenen Behandlern von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in unterschiedlichen Versorgungseinrichtungen auf der Basis von jeweils mehr als 7.500 Patienten durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Leitlinienkenntnisse der behandelnden Ärzte zu erheben, wozu eben speziell auch die Ermittlung der Testhäufigkeit bezüglich EGFR-, ALK-, KRAS- sowie ROS1-Mutationen bzw. Translokationen als Zielstellung gehörte (103).

Daraus ergibt sich auch für die ALK-Testung, dass eine 100 %-ige Testrate eine absolute Obergrenze ist, die sehr sicher eine merkliche Überschätzung der tatsächlichen Verhältnisse darstellt. Mit diesem Wert als Obergrenze soll jedoch im Weiteren gearbeitet werden, um für die abzuleitende Patientenzahl am Ende mit der Angabe einer Obergrenze einen Wert zu haben, der auch in Zukunft nicht überschritten wird.

Für eine derzeit realistische Untergrenze bezüglich der ALK-Testrate kann auf die Angaben aus der zuvor schon beschriebene retrospektiven Studie aus Deutschland zurückgegriffen werden (103). Bezüglich der ALK-Testung war aufgrund der erst 2012 erfolgten Zulassung von Crizotinib nur der zweite Erhebungszeitpunkt (Ende 2014) sinnvoll, es liegt mithin nur diese eine Angabe im Studienergebnis vor. Es ergab sich eine Testrate von 53 %, wobei diese zwischen den Einrichtungen stark variiert (103). Da die Testrate seit dem sicherlich weiter angestiegen ist, erscheint eine realistische Untergrenze für die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation von 60 % plausibel. Vermutlich wird der Wert bereits höher liegen, jedoch ist diese Annahme dazu geeignet, als Untergrenze – auch in Analogie zur erwähnten EGFR-Testrate – belastbar zu wirken.

Es wird also im Weiteren mit einer absoluten Obergrenze von 100 % und einer realistischen Untergrenze von 60 % für den Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC gerechnet, die bezüglich des Vorliegens einer ALK-Translokation getestet werden und von daher auch nur für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen.

#### f) Vorbehandelte Patienten mit NSCLC

In der 2010 veröffentlichten und aktuell in der Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (25) wird bei Patienten im fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Krankheitsstadium und mit gutem Allgemeinzustand empfohlen, eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie, alternativ eine Kombinationstherapie zweier Drittgenerationszytostatika, einzuleiten. Bei Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand oder einer Kontraindikation für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie wird eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum empfohlen. Als einzige Tyrosinkinaseinhibitoren sind Gefitinib und Erlotinib eine Therapieoption bei positivem EGFR-Mutationsstatus. Entsprechend dieser Leitlinienempfehlungen ist für alle Patienten, deren Allgemeinzustand es zulässt und die keine Kontraindikationen aufweisen, eine systemische Therapie vorgesehen, da diese einer Best Supportive Care überlegen ist. Dies empfiehlt übereinstimmend die zuletzt im Februar 2016 aktualisierte DGHO Leitlinie (1). Die sich aus der hier betrachteten Indikation ergebende Voraussetzung für eine Behandlung mit Crizotinib ist eine medikamentöse Vorbehandlung mit einer anderen systemischen Therapie.

In einer Studie von Zietemann und Duell (104) wurden Daten zum Behandlungsregime und zum Outcome von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in den Jahren 2003-2007 erhoben. In einem Patientenkollektiv von insgesamt n = 519 Patienten erhielten 406 Patienten eine systemische Erstlinientherapie. Eine Zweitlinientherapie wurde bei 52,5 % dieser Patienten durchgeführt (105).

Eine diese Angaben stützende Angabe des Anteils der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV, die eine Zweitlinientherapie erhalten, findet sich in einer Interimsanalyse per 31.01.2014 des Tumorregisters Lungenkarzinom auf der Basis von 1.253 Patienten (91). Darin wird der Anteil der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten oder zumindest potentiell dafür in Betracht kamen mit 52,8 % angegeben. Diese Angabe entstammt direkt dem deutschen Versorgungskontext und ist daher ebenfalls relevant und repräsentativ.

Die Angaben der beiden identifizierten Quellen zur Ableitung des gesuchten Anteils der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV, die eine Zweitlinientherapie erhalten können, stimmen sehr gut überein. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser generelle Anteil auch auf die Population der Patienten mit ALK-positivem NSCLC übertragbar ist. Um hier erneut einen konservativen Ansatz umzusetzen, wird der (geringfügig) höhere Prozentwert für die weitere Herleitung der Größe der Zielpopulation verwendet.

Im Ergebnis wird für die Ableitung der Patientenzahl mit dem Schätzwert von 52,8 % gerechnet, der den Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV beschreibt, die eine systemische Zweitlinientherapie erhalten kann.

**g) Anteil der vorbehandelten Patienten, die in der Vortherapie noch nicht Crizotinib erhalten haben**

Da Crizotinib seit dem 23.11.2015 die Indikationserweiterung für nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC erhalten hat (67), ist für die Herleitung der Patientenzahl im Indikationsgebiet ebenfalls zu beachten, welche Patienten aus dem Indikationsgebiet für eine spezifische Folgetherapie nach bereits erfolgter Crizotinib-Erstlinientherapie in Frage kommen. Der erneute Einsatz von Crizotinib ist laut Fachinformation weder ausgeschlossen noch stellt er eine Kontraindikation dar (73). Jedoch ist eine erneute Therapie mit Crizotinib nachdem es nach Erstlinientherapie unter diesem Arzneimittel zum Krankheitsfortschreiten gekommen ist wenig erfolgversprechend, da gegebenenfalls Resistenzentwicklungen des Tumors zu berücksichtigen sind. Außerdem ist mit Ceritinib eine spezifische Therapieoption für diese Patienten verfügbar (75), so dass davon auszugehen ist, dass eine erneute Therapie mit Crizotinib de facto nicht vorkommen wird (Patienten, die in der Erstlinientherapie Crizotinib nicht vertragen haben, kommen ohnehin nicht für eine Folgetherapie mit dem Arzneimittel in Frage).

Vor diesem Hintergrund sind von den Patienten nach den Einschränkungen der Herleitungsschritte a) bis f) jene vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC für eine Folgetherapie mit Crizotinib heranzuziehen, die bisher kein Crizotinib erhalten haben. Es besteht jedoch eine Schwierigkeit, relevante Daten zum Einsatz von Crizotinib nach Therapielinie zu erhalten. Dies ist unmittelbar in Europa so, da die Zulassungserweiterung für die Erstlinienbehandlung erst seit Ende November 2015 vorliegt und deshalb u.a. im deutschen Versorgungsalltag noch keine stabilen „Verteilungsverhältnisse“ beobachtbar sind. Anders ist die Situation jedoch in den USA, wo Crizotinib im August 2011 mit der Erstzulassung der FDA sowohl für nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC zugelassen wurde. In Kanada (Zulassung seit Juli 2012) waren die Zulassungsbedingungen bezüglich Erstlinien- und Zweitlinienzulassung analog zu denen in den USA. Zur Abschätzung der Verteilungsverhältnisse liegt eine Quelle aus dem US-Amerikanischen und kanadischen Versorgungsalltag vor, die diesbezügliche Aussagen erlaubt (106). Dieser retrospektive Chart Review wurde bei insgesamt 147 erfahrenen Onkologen in den USA (n=107) und Kanada (n=40) durchgeführt. Es wurden Patienten-Daten von 212 Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC identifiziert (147 aus den USA und 65 aus Kanada), die seit den o.g. jeweiligen Zulassungen eine Behandlung mit Crizotinib begonnen haben. Von diesen 212 Patienten wurde bei 137 (65,6 %) Crizotinib als Erstlinientherapie begonnen, bei 73 (34,4 %) als Zweitlinientherapie oder spätere Therapie (106) (damit repräsentiert letztere Gruppe die Gesamtheit der vorbehandelten Patienten). Da diese Angaben die einzigen für die Fragestellung vorhandenen relevanten Daten sind, wird der Wert von 34,4 % als Schätzwert für den Anteil der Patienten im Indikationsgebiet verwendet, die nach Vorbehandlung für eine Crizotinib-Behandlung in Frage kommen. Da es bei weiterer Erfahrung und längerem Zulassungsstatus, wie er seit Ende November 2015 in Europa besteht, eher zu einer weiteren Verschiebung der Anteile hin zu einem Einsatz von Crizotinib in der Erstlinientherapie

kommen wird, kann dieser Wert als realistische Obergrenze angenommen werden. Beim gegenwärtigen Erkenntnisstand erscheint für diesen Ableitungsschritt die Angabe einer Untergrenze noch nicht sinnvoll.

#### **h) Anteil der Patienten, die für einen Einsatz von Crizotinib aufgrund ihres Allgemeinzustandes in Frage kommen**

Um zu ermitteln, welche Patienten für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen, war es erforderlich, die zu erwartenden Patientenanteile entsprechend dem ECOG-Performance-Status zu ermitteln. Dieser Ansatz beruht darauf, dass in der Versorgungssituation nur die Patienten, die bezüglich ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit für die Behandlung mit einer Chemotherapie (welche die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Nutzenbewertung ist) in Frage kommen, auch für die Behandlung mit Crizotinib berücksichtigt werden. Dies sind alle Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 und ein Anteil von Patienten mit ECOG-PS = 2, der in der individuellen Entscheidung des Arztes als geeignet angesehen wird. Patienten mit einem ECOG-PS = 3 können in seltenen Ausnahmefällen auch noch für diese Therapieoption Berücksichtigung finden; Patienten mit ECOG-PS = 4 werden regelhaft nicht hierfür in Betracht gezogen (1), jedoch sind sehr seltene Einzelfälle nicht vollkommen auszuschließen. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde nach Literatur gesucht, 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 (68, 107, 108). Als relevante Artikel wurden drei Publikationen identifiziert. Davon berichtet nur eine direkt Daten aus Deutschland, diese Arbeit ist gleichzeitig auch die aktuellste (68). Alle drei Arbeiten und deren Ergebnisse werden im Folgenden kurz dargestellt.

Vardy 2009 (108) 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-Performance Status 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 % (108). 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, wobei auf ECOG-PS = 2 dann 21,3 % entfallen.

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. Besonders zu beachten ist daran, dass der ECOG-PS gemeinsam mit Komorbiditäten mit jeweils ca. 40% die häufigsten Gründe zum Nicht-Einschluss in die randomisierten Chemotherapiestudien war. Dies stützt das bekannte Argument, dass Patientenpopulationen aus RCTs bezüglich ihrer Repräsentativität für die Gesamtpatientenpopulation – hier des fortgeschrittenen NSCLC – mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Koumarianou 2009 (107) berichtet in einer Kohortenstudie von Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Daten zu den eingeschlossenen 1.906 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-Performancestatus 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-Status 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 (68) können Angaben zur Verteilung bezüglich des ECOG-PS entnommen werden (Interimsanalyse mit dem Datenstand per 31.01.2015). Dieses Register sammelt seit 2010 systematisch Daten von bisher 2.509 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 Verteilung der ECOG-Stadien war wie folgt: ECOG PS 0 = 26,1 %, ECOG-PS 1 = 55,5 %, ECOG-PS 2 = 17,2 %, ECOG-PS 3 = 1,0 % und ECOG-PS 4 = 0,1 % (68). Damit entfallen insgesamt 98,8 % auf ein ECOG-PS < 3.

Aus diesen Quellen kann jedoch nicht direkt der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS 2 ermittelt werden, die im (deutschen) Versorgungsalltag eine Chemotherapie erhalten; eine evidenzbasierte Herleitung ist dafür gegenwärtig nicht möglich. Der G-BA hat in der Nutzenbewertung zu diesem Anwendungsgebiet 2013 (109) durch Vergleich der Daten aus Vardy 2009 (108) mit den Häufigkeiten in der Studie PROFILE 1007 eine Abschätzung vorgenommen und hat einem Anteil von 42 % der Patienten mit ECOG-PS 2, die Chemotherapie erhalten können, angenommen (109). Diese Prozentangabe ist in der Arzneimittel-Richtlinie nicht explizit genannt, lässt sich jedoch aus den Ausführungen zu den Anteilen aus Vardy 2009 (108) und der vom G-BA angegebenen Aufteilung der Patienten der Zielpopulation auf Patienten mit Zusatznutzen und Patienten ohne Zusatznutzen ermitteln.

Pfizer war von einem deutlich höheren Anteil ausgegangen und hatte damals im Nutzendossier aufgrund von Expertenmeinungen 90 % für diesen Anteil an Patienten, die Chemotherapie erhalten, angenommen (93). Es ist sicherlich davon auszugehen, dass in Zulassungsstudien, in denen erstmalig ein neues Wirkprinzip pivotal getestet wird, der Anteil der Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand eher unterrepräsentiert sein wird,

vorrangig aus Überlegungen zur Patientensicherheit. Insofern wird für den Versorgungsalltag ein deutlich höherer Anteil von Patienten mit einem ECOG-PS 2, die mit Chemotherapie behandelt werden, als z.B. in der Studie PROFILE 1007 erwartet. Dies umso mehr, als bereits frühere aber auch aktuelle Leitlinien den Einsatz von Chemotherapie (oder zielgerichteter Therapien beim Vorliegen der entsprechenden Merkmale des Tumors) speziell bei ECOG-PS 2 ganz generell empfehlen und dies mit hoher Empfehlungsstärke (1, 3).

Um vor diesem Hintergrund auch für diesen Herleitungsschritt eine Abschätzung im Sinne einer Spannweite angeben zu können, wird für die weitere Ableitung der Patientenzahl der bereits vom G-BA akzeptierte Wert von 42 % als Untergrenze und 90 % als Obergrenze für den Anteil der vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS 2 verwendet, die Chemotherapie erhalten (von allen Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2). Daraus ergibt sich die folgende Rate an Patienten, die für die Behandlung mit einer Chemotherapie in Frage kommen, als Summe des Anteils der Patienten mit ECOG-PS 0, ECOG-PS 1, dem Anteil derer mit ECOG-PS 2 entsprechend der vorstehenden Ableitung. Die Angaben für diese Summenbildung werden der als für den deutschen Versorgungsalltag am repräsentativsten eingeschätzten Quelle, des Tumorregisters (68), entnommen. Diese Summation ergibt für die Untergrenze insgesamt 88,8 % und für die Obergrenze 97,1 %.

Für die Quantifizierung der Zielpopulation sind dem noch die sehr seltenen Patienten hinzuzufügen, die auch bei einem ECOG-PS > 2 Crizotinib erhalten (können). Diese Patienten sollten in aller Regel wegen ihres Allgemeinzustandes bei leitliniengerechter Behandlung keine Chemotherapie mehr erhalten, sondern stattdessen BSC. Zur Abschätzung dieser Zahl liegt eine retrospektive Studie aus Versorgungsdaten der USA vor, die es gestattet, den Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS > 2 an allen Patienten, die in der Zweitlinie oder später Crizotinib erhalten haben, zu bestimmen. Diese Studie wurde bereits oben im Ableitungsschritt g erläutert und verwendet (106). In einer Zusatzauswertung wurde die Aufschlüsselung nach ECOG-PS im Detail vorgenommen (110). Daraus ergibt sich ein Anteil von 1,4% der Patienten, die in der Zweitlinie oder noch später mit Crizotinib behandelt wurden. Obwohl diese Quelle auf Daten aus den USA beruht und der Stichprobenumfang nicht sehr groß ist, ist diese Angabe die einzig verfügbare Quelle und kann deshalb hier für die Abschätzung dieser zusätzlichen, sehr kleinen Teilpopulation auch für Deutschland dienen.

Zusammenfassend ergibt sich damit ein Anteil von 90,2% für die Untergrenze (88,8 % + 1,4%) und 98,5% für die Obergrenze (97,1% + 1,4%) der Patienten, die aufgrund Ihres Allgemeinzustandes für eine Behandlung mit Crizotinib im Anwendungsgebiet in Frage kommen.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich in der Gesamtschau aus den Schritten a) bis h). Insgesamt ist damit die Berechnung wie folgt:

**Untergrenze der Patientenzahl:**

$[Anzahl\ Patienten\ mit\ Lungenkrebs\ (= 92.025)] \times [Anteil\ mit\ NSCLC\ (= 0,82)] \times [Anteil\ im\ Stadium\ IIIB/IV\ (= 0,586)] \times [Untergrenze\ des\ Anteils\ ALK\text{-}positives\ NSCLC\ (= 0,020)] \times [Anteil\ bezüglich\ ALK\ getesteter\ Patienten\ (= 0,60)] \times [Anteil\ Vorbehandelter\ (= 0,528)] \times [Anteil\ der\ noch\ nicht\ mit\ Crizotinib\ behandelten\ Patienten\ (= 0,344)] \times [Anteil\ der\ für\ eine\ Chemotherapie\ in\ Frage\ kommenden\ Patienten\ (0,261 + 0,555 + (0,172 \times 0,42) + 0,014 = 0,902)] = 87.$

**Obergrenze der Patientenzahl:**

$[Anzahl\ Patienten\ mit\ Lungenkrebs\ (= 119.675)] \times [Anteil\ mit\ NSCLC\ (= 0,82)] \times [Anteil\ im\ Stadium\ IIIB/IV\ (= 0,586)] \times [Anteil\ ALK\text{-}positives\ NSCLC\ (= 0,048)] \times [Anteil\ bezüglich\ ALK\ getesteter\ Patienten\ (= 1,0)] \times [Anteil\ Vorbehandelter\ (= 0,528)] \times [Anteil\ der\ noch\ nicht\ mit\ Crizotinib\ behandelten\ Patienten\ (= 0,344)] \times [Anteil\ der\ für\ eine\ Chemotherapie\ in\ Frage\ kommenden\ Patienten\ (0,261 + 0,555 + (0,172 \times 0,90) + 0,014 = 0,985)] = 494.$

Die Zielpopulation umfasst nach der ausgeführten Abschätzung somit minimal 87 und maximal 494 Patienten (jeweils aufgerundet auf die nächst größere Patientenzahl).

Die oben genannten Ausführungen stellen die Grundlage für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation dar. Es wird davon ausgegangen, dass die in der vorhergehenden Ableitung der Patientenzahl der Zielpopulation verwendeten epidemiologischen Kenngrößen und die Versorgungssituation auch für den in der GKV versicherten Personenkreis Gültigkeit besitzt.

Um daher den Anteil der Patienten aus der Zielpopulation zu ermitteln, die gesetzlich krankenversichert sind, wird die Zahl der gesetzlich Krankenversicherten einschließlich mitversicherter Angehöriger (per Stand Juni 2015 sind dies 70.290.000 Personen (111)) zur aktuellsten Angabe der Anzahl der Einwohner der Bundesrepublik Deutschland (mit dem Stand vom 30.06.2015 sind dies 81.459.500 Personen (112)) ins Verhältnis gesetzt. Daraus ergibt sich ein Anteil von 86,29 % gesetzlich Krankenversicherter an der Gesamtbevölkerung.

Der Anteil der GKV-Patienten an der **Zielpopulation** ergibt sich demnach mit:

**Untergrenze der Patientenzahl im Bereich der GKV:**

$[Zielpopulation\ (= 87\ Patienten)] \times [Anteil\ gesetzlich\ Krankenversicherter\ (= 0,8629)] = 76.$

**Obergrenze der Patientenzahl im Bereich der GKV:**

$[Zielpopulation\ (= 390\ Patienten)] \times [Anteil\ gesetzlich\ Krankenversicherter\ (= 0,8629)] = 427.$

Die Anzahl gesetzlich krankenversicherter Patienten in der Zielpopulation beträgt also mindestens 76 und maximal 427.

Enthalten sind in der Zielpopulation im Bereich der GKV mit der ausgewiesenen Spannweite (von 76 bis 427 Patienten) zwischen 2 (Untergrenze) und 7 (Obergrenze) Patienten, die nicht

für Chemotherapie in Frage kommen, sondern für BSC (Einzelfälle von Patienten mit ECOG > 2).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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®)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	erheblich	74 bis 420
Crizotinib (XALKORI®)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS > 2, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	kein Zusatznutzen	2 bis 7

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 3.2.4 ausführlich erläutert. Die Population mit Zusatznutzen ist die Teilpopulation der Zielpopulation die, wie zuvor im Abschnitt und 3.2.4 beschrieben, die Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC umfasst, die für eine Behandlung mit Chemotherapie bzw. Crizotinib in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1, und ggf. 2). Außerdem sind die seltenen Einzelfälle von Patienten in der Zielpopulation mit einem ECOG-PS > 2, die für eine

Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen (nicht jedoch für eine alternative Behandlung mit Chemotherapie, statt dessen der Alternative BSC) ebenfalls Bestandteil der Zielpopulation.

### **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](http://www.who.int)) oder des Robert-Koch-Instituts (RKI, [www.rki.de](http://www.rki.de)), wurden hierzu verwendet. Zu gezielten Fragestellungen erfolgte eine Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank Pubmed ([www.pubmed.gov](http://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 für dieses Nutzendossier gezielt nach Aktualisierungen der im Modul 3 der Ersteinreichung 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 (94)). 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, Stand Februar 2016. 2016.
2. Leighl, NB, Rekhman, 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. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. 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: NSCLC. Datenbankstand: 30.12.2014; Abruflbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C34n\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf) [Zugriff am: 17.02.2016].
8. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 2014. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland; Abruflbar unter: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge\\_vortrag\\_drmerk\\_%2021022014.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf) [Zugriff am: 10.03.2016].

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 Evidenced-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. Herbst, RS, Heymach, JV, Lippman, SM. Lung cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1367-80.

32. American Cancer Society. 2016. Lung Cancer (Non-Small Cell); Abrufbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [Zugriff am: 10.03.2016].

33. Petersen, I, Warth, A. Karzinome der Lunge. *Der Pathologe.* 2014;35:547-56.

34. Travis, WD, Brambilla, E, Nicholson, AG, Yatabe, Y, Austin, JH, Beasley, MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.

35. Weinstein, IB, Joe, A. Oncogene Addiction. *Cancer Res.* 2008;68(9):3077-80; discussion 80.

36. Petersen, I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(31-32):525-31.

37. Pao, W, Girard, N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175-80.

38. Sos, ML, Thomas, RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene.* 2012.

39. 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.

40. 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.).

41. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med.* 2013;5(209):209ra153.

42. Barlesi, F, Mazieres, J, Merlio, J-P, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet.* 2016;published online 14.01.2016.

43. Webb, JD, Simon, MC. Novel insights into the molecular origins and treatment of lung cancer. *Cell Cycle.* 2010;9(20):4098-105.

44. 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.

45. Kris, MG, Johnson, BE, Berry, LD, Kwiatkowski, DJ, Iafrate, AJ, Wistuba, II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998-2006.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Hallberg, B, Palmer, RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(10):685-700.
53. 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.
54. Shaw, AT, Solomon, B. Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2081-6.
55. 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.
56. Boland, JM, Erdogan, S, Vasmatazis, 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. von Laffert, M, Schirmacher, P, Warth, A, Weichert, W, Büttner, R, Huber, RM, et al. ALK-Testung beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC): Immunhistochemie (IHC) und/oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)? *Pneumologie*. 2016;70:277-81.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Ettinger, DS, Wood, DE, Akerley, W, Bazhenova, LA, Borghaei, H, Camidge, DR, et al. 2016. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016; Abrufbar unter: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) [Zugriff am: 11.04.2016].
67. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 23.11.2015 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2012)7617(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels „XALKORI - crizotinib“. 2015.
68. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2015). 2015.
69. 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.
70. 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.
71. Pressestelle des Ministeriums für Innovation, WuFdlN-W. 2014. Lebenserwartung steigt deutlich: Neue Therapie für Lungenkrebspatienten; Abrufbar unter: <https://land.nrw.de/pressemitteilung/lebenserwartung-steigt-deutlich-neue-therapie-fuer-lungenkrebspatienten> [Zugriff am: 10.03.2016].
72. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf) [Zugriff am: 19.11.2015].
73. European Medicines Agency. EPAR: XALKORI, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand: Mai 2016. 2016.
74. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Crizotinib. 2013.
75. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report ZYKADIA. 2015 Contract No.: 10.03.2016.
76. 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.

77. 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.

78. Pfizer Inc. Study A8081001 updated clinical data summary. 2013.

79. Pfizer Inc. Study A8081005 report body, 31 March 2016. 2016.

80. Pfizer Pharma GmbH. 2012. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®) Modul 4A; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-167/2012-11-07\\_Modul4A\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-167/2012-11-07_Modul4A_Crizotinib.pdf) [Zugriff am: 10.03.2016].

81. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin: 2013.

82. Statistisches Bundesamt. 2015. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - animierte Darstellung Bevölkerungspyramide. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Datenexport; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2> [Zugriff am: 23.02.2016].

83. Statistisches Bundesamt. 2015. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Tabellenband. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?blob=publicationFile> [Zugriff am: 23.02.2016].

84. IQWiG. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.

85. IQWiG. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.

86. IQWiG. Ceritinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.

87. IQWiG. Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.

88. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. 2012. Update Epidemiologie Lungenkarzinom in Deutschland; Abrufbar unter: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/4.%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202012/Fachvortraege%20DKK%202012/Lunge\\_Update%20Epi\\_DKK2012.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/4.%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202012/Fachvortraege%20DKK%202012/Lunge_Update%20Epi_DKK2012.pdf) [Zugriff am: 10.03.2016].

89. Tumorregister München. 2015. Überleben C33, C34: SCLC. Datenbankstand: 30.12.2014; Abrufbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C34s\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34s_G.pdf) [Zugriff am: 26.02.2016].

90. 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).

91. Tumorregister Lungenkarzinom iOMEDICO. ECOG-Performance Status und Anteil 2nd-line Behandlungen von Patienten mit NSCLC und Tumorstadium IIIb und IV. 2014.

92. 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.

93. Pfizer Pharma GmbH. 2012. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®) Modul 3A; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-166/2012-11-07\\_Modul3A\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-166/2012-11-07_Modul3A_Crizotinib.pdf) [Zugriff am: 10.03.2016].

94. Pfizer Inc. Crizotinib Risk Management Plan. Version 6.3. 2015.

95. 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.

96. 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.
97. 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 Lungscope Project. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2780-7.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Rücker, G, Schwarzer, G, Carpenter, JR, Schumacher, M. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:79.
102. IQWiG. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016;A15-59.
103. Ostermann, H, Ukena, D, Radke, S. Werden Leitlinienempfehlungen umgesetzt? Ergebnisse von bundesweiten Erhebungen zum EGFR-Mutationstest bei Patienten mit NSCLC in Deutschland. *J Onkologie*. 2015;3:184-90.
104. Zietemann, V, Duell, T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68(2):273-7.
105. Zietemann, V, Duell, T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;73(1):70-7.
106. Davis, KL, J.A., K, Iyer, S. Response rate and outcomes in Crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC-Patients. Poster presented at 16th World Conference on Lung Cancer, September 6-9, 2015, Denver2015.
107. 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.
108. 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.
109. G-BA. 2013. Arzneimittelrichtlinie/Anlage XII: Crizotinib vom 2.5.2013, Zusammenfassende Dokumentation; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2589/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2589/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_ZD.pdf) [Zugriff am: 10.03.2016].
110. Pfizer. Response rate and outcomes in Crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC-Patients - Zusatzauswertung der Daten aus Davis et al. 2015 bezüglich ECOG-PS. 2016.
111. BMG. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juni 2015; Abrufbar unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juni\\_2015.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf) [Zugriff am: 08.02.2016].

112. Statistisches Bundesamt. 2016. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011, Datenstand per 30.06.2015; Abrufbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html) [Zugriff am: 03.03.2016].

### 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 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: 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 (XALKORI®, Pfizer)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4	Kontinuierlich 2 x 250 mg täglich	365 Tage	365
Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	Zyklen: 500 mg/m <sup>2</sup> über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag alle 21-tägige Behandlungszyklen	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Docetaxel (Docetaxel Accord®, Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	Zyklen: 75 mg/m <sup>2</sup> 1-stündige Infusion alle 3 Wochen (21-tägige Behandlungszyklen)	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS > 2, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	Kontinuierlich täglich	365 Tage	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In der Tabelle 3-10 sind neben dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Pemetrexed oder Docetaxel (unter Beachtung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete) sowie Best Supportive Care (BSC) genannt.

Unter BSC versteht man die bestmöglichen, patientenindividuell optimierten unterstützenden Behandlungsmaßnahmen, die zur Linderung von Symptomen, zur Verminderung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen können (1-3). Grundsätzlich umfasst BSC Maßnahmen wie palliativmedizinische Versorgung, Ernährungsberatung und -therapie sowie psychologische Beratung und Betreuung usw., die für alle NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV patientenindividuell durchzuführen sind (4).

Die Angaben zum Behandlungsmodus werden gemäß der Fachinformationen von XALKORI® (Crizotinib) (5), Alimta® (Pemetrexed) (6) und Docetaxel Accord® (Docetaxel) (7) 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 (5). Die Fachinformationen von Pemetrexed und Docetaxel enthalten keine Angaben zur Dauer der Behandlung (6, 7). Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt, eine Zweitlinientherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten von toxischen Wirkungen durchzuführen (4).

Da in keiner der relevanten Fachinformationen eine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird 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 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4	Kontinuierlich 2 x 250 mg täglich	365
Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	In Zyklen: 21-tägiger Behandlungszyklus. 1x pro Zyklus: Gabe von 500 mg/m <sup>2</sup> KOF über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus.	17
Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	In Zyklen: 21-tägiger Behandlungszyklus. 1 x pro Zyklus: Gabe von 75 mg/m <sup>2</sup> KOF als 1-stündige Infusion	17
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS > 2, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	Kontinuierlich täglich	365
<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>			

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

- Crizotinib wird kontinuierlich zweimal täglich verabreicht. Dies entspricht 365 Behandlungstagen im Jahr (5).
- 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 (6).
- 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 (7).
- Die BSC findet kontinuierlich täglich statt. Dies entspricht 365 Behandlungstagen im Jahr.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung stage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Crizotinib (XALKORI®, Pfizer)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4	365	2 x 250 mg täglich = 500 mg; 2 Kapseln pro Tag.	365 DDD (500 mg) (730 Kapseln mit 250 mg)
Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	17	500 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche * 1,89 Körperoberfläche = 945 mg; 2 Durchstechflaschen mit 500 mg pro Zyklus	374 DDD (43 mg) (34 Durchstechflaschen mit 500 mg)
Docetaxel (Docetaxel Accord®, Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	17	75 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche * 1,89 Körperoberfläche = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 160 mg pro Zyklus.	375 DDD (6,43 mg) (17 Durchstechflaschen mit 160 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 (8). 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 (8). Entsprechend den Angaben der Fachinformation zur Dosis wurde eine tägliche Dosis von 2 Kapseln à 250 mg für die Berechnung des Crizotinib-Therapieverbrauchs angenommen (5). Dies ergibt eine Tagesdosis von 500 mg, die bei der angenommenen jährlichen Therapiedauer an 365 Tagen verabreicht wird. Der angenommene Therapieverbrauch für Crizotinib ist demnach 730 Kapseln pro Patient pro Jahr. Im Folgenden wird die Berechnungsformel des Jahresdurchschnittsverbrauchs für Crizotinib dargestellt:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed und Docetaxel wird individuell in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) des Patienten dosiert. Zu 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 m<sup>2</sup> zu Grunde gelegt (9, 10). Zur Berechnung der durchschnittlichen KOF wurde vom G-BA die DuBois-Formel herangezogen. Unterschiede zwischen Frauen und Männern wurden aufgrund des Anwendungsgebietes nicht berücksichtigt.

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

#### Pemetrexed:

Die Dosierungsempfehlung pro Pemetrexed-Gabe pro Behandlungszyklus lautet: 500 mg/m<sup>2</sup> KOF. (6)

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag:  $500 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche \*  $1,89 \text{ m}^2$  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:  $945 \text{ mg pro Behandlungstag} * 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 43 \text{ mg} = 374 \text{ DDD}$  (aufgerundeter Wert).

#### Docetaxel:

Die Dosierungsempfehlung pro Docetaxel-Gabe pro Behandlungszyklus lautet:  $75 \text{ mg/m}^2$  KOF. (7)

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag:  $75 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche \*  $1,89 \text{ m}^2$  KOF = 141,75 mg.

Der Durchschnittsverbrauch von 141,75 mg pro Behandlungstag entspricht aufgerundet 1 Packung mit einer Wirkstärke von 160 mg/16ml je Durchstechflasche pro Behandlungszyklus (eine Packung enthält 1 Durchstechflasche).

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

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

In Ergänzung zu Tabelle 3-12 wird eine Übersicht über den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient jeweils für das bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie in den nachfolgenden beiden Tabellen gegeben.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient des zu bewertenden Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke in mg je Kapsel	Verbrauch einmalige Dosis in mg	Aufgerundeter Verbrauch an Tabletten je Behandlungstag	Behandlungstage je Patient je Jahr	Verbrauch an Kapseln im Jahr
Crizotinib (XALKORI®, Pfizer)	250	500	2	365	730

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke in mg je Flasche	Dosierung in mg je 1 m <sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF)	Verbrauch einmalige Dosis in mg bei KOF 1,89	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen je Behandlungstag	Behandlungstage je Patient je Jahr	Verbrauch an Flaschen im Jahr
Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	500	500	945	2	17	34
Docetaxel (Docetaxel Accord®, Accord Healthcare)	160	75	141,75	1	17	17

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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 <sup>®</sup> , Pfizer)	6.087,77 € pro Packung (60 Hartkapseln zu 250 mg, N2)	6.086,00 € (1,77 € <sup>1</sup> )
	4.881,68 € pro Packung (60 Hartkapseln zu 200 mg, N2)	4.879,91 € (1,77 € <sup>1</sup> )
Pemetrexed (Alimta <sup>®</sup> , Lilly)	2.533,24 €/Packung (1 à 500 mg Pulver.zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung, N1)	2.077,31 € (1,77 € <sup>1</sup> ; 141,40 € <sup>2</sup> ; 312,76 € <sup>3</sup> )
Docetaxel (Docetaxel Accord <sup>®</sup> , Accord Healthcare)	1396,73€ pro Packung (1 Durchstechflasche à 160 mg/8ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, N1)	1.329,20 € (1,77 € <sup>1</sup> ; 65,76€ <sup>2</sup> )
Best Supportive Care	Die Gesamtdarstellung der Kosten befindet sich in Tabelle 3-19	Die Gesamtdarstellung der Kosten befindet sich in Tabelle 3-19

<sup>1</sup>Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V<sup>2</sup> Rabatt nach §130a Abs. 1 SGB V<sup>3</sup> Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-15 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 XALKORI<sup>®</sup> 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 31.05.2016 entnommen (11). 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 von XALKORI® mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 60 Hartkapseln und einer Wirkstärke von 200 mg pro Hartkapsel beträgt 4.881,68 € (inkl. 19 % MwSt) und wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 31.05.2016 entnommen (12). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €) ergeben sich den Krankenkassen tatsächlich entstehende Kosten in Höhe von 4.879,91 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Alimta® mit der Wirkstärke von 500 mg wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 31.05.2016 entnommen (13). 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® beruht auf der Wirkstärke von 160 mg/16 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 31.05.2016, Online-Version) entnommen (14). Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.396,7 € (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.

### Kosten für Best Supportive Care

Für einen Teil der Patienten (ECOG-PS 4, 3, und ggf. 2) wurde BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA festgesetzt. Ziel der supportiven Versorgung des individuellen Patienten ist die palliative Behandlung von direkt mit der Erkrankung verbundenen Symptomen. BSC ist daher nicht im Sinne eines definierten Behandlungsmodus zu verstehen. Vielmehr ist sie auf eine Vielfalt individueller Symptome sowie stark auf die patientenindividuellen Bedürfnisse ausgerichtet. Da diese Patienten zur Zielpopulation gehören, werden in diesem Kapitel die Kosten für BSC dargestellt, um der Vorgabe, für alle zweckmäßigen Vergleichstherapien die Kosten auszuweisen, gerecht zu werden.

Um dem individuellen Charakter der BSC Rechnung zu tragen, hat Pfizer ein Gutachten bei der GermanOncology GmbH in Auftrag gegeben, in dem die Kosten für eine BSC-Behandlung beim NSCLC in der Zweitlinie für Deutschland abgeleitet und dargestellt werden. Da für Deutschland keine empirischen Daten vorliegen, die die Kosten einer anfallenden supportiven Behandlung im Detail aufschlüsseln bzw. benennen, wurde in dem Gutachten auf vier Publikationen aus den Jahren 2001, 2005, 2009 und 2010 zurückgegriffen, die auf Daten aus Schottland, Großbritannien, den USA und den Niederlanden beruhen. (15)

Die Ableitung der Kosten für die BSC-Behandlung im deutschen Versorgungskontext erfolgte anhand einer Analyse der in den o.g. Publikationen genannten Leistungen und deren Übertragung auf das deutsche Gesundheitssystem. Bei der Ableitung der Kosten für die BSC wurden dabei die Abrechnungssysteme des stationären Sektors (Fallpauschalen-Katalog G-DRG-Version 2014 (16)) und des ambulanten Sektors (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2015 (17)) sowie die Daten aus den Studien (z.B. durchschnittliche Dauer der BSC-Behandlung, Anzahl an Leistungen etc.) als Kalkulationshilfen herangezogen. Die Auswertung und Übertragung der Literaturrecherche auf den deutschen Versorgungskontext ergab eine Spanne von Jahrestherapiekosten in Höhe von 17.365 € bis 50.882 € für die BSC-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC. (15)

Zusätzlich zu der Auswertung der vier Publikationen hat GermanOncology eigene Berechnungen auf der Grundlage von onkologischen Erfahrungswerten und einer Datenbankabfrage durchgeführt. In der durchgeführten retrospektiven Datenbankerhebung gingen Daten aus 26 vertragsärztlichen Zentren aus Deutschland ein. Die Auswertung beruhte dabei auf einem Kollektiv von 509 Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC, die sich einer BSC-Behandlung unterzogen hatten. Auf Basis der Datenbankerhebung wurden Jahrestherapiekosten für die BSC-Behandlung in Höhe von 10.098 € ermittelt. (15)

Im Durchschnitt wurden aus den zuvor genannten Publikationen sowie den Berechnungen auf Basis der Datenbank von GermanOncology Jahrestherapiekosten in Höhe von 27.517 € für die BSC-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC ermittelt. Für die nachfolgenden Berechnungen der Jahrestherapiekosten wird die Spanne von 10.098 € bis 50.882 € verwendet. (15)

### 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 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung*

*zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Crizotinib (5)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4	Keine	0	0
Pemetrexed (6)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	Prämedikation: 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
		Prä- und Begleitmedikation: 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

		Prä- und Begleitmedikation: Vitamin B12 eine 1000 µg intramuskuläre Injektion in der Woche vor der Pemetrexed-Gabe und nach jedem dritten Behandlungszyklus	1	6
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17
Docetaxel (7)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	Begleitmedikation: Dexamethason 8 mg oral zweimal täglich, über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel	3	51
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS > 2, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	Die Gesamtdarstellung der Kosten befindet sich in Tabelle 3-19	k.A.	k.A.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 (5), Pemetrexed (6) und Docetaxel (7) wurden die in Tabelle 3-16 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. (6) 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 ganzen 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. (6)

Zugleich müssen die Patienten bei der Therapie mit Pemetrexed 1000 µg Vitamin B<sub>12</sub> 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. (6)

#### *Docetaxel*

Bei Therapie mit Docetaxel kann, sofern keine Kontraindikationen bestehen, eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid erfolgen, beispielsweise mit Dexamethason 8 mg zweimal täglich. (7) Die Prämedikation wird über 3 Tage verabreicht und die Gabe beginnt einen Tag vor der Verabreichung von Docetaxel. Aus diesen Angaben der Fachinformation geht hervor, dass eine Therapie mit Dexamethason von 2 Tabletten à 8 mg pro Behandlungstag an jeweils 3 Behandlungstagen je Zyklus durchgeführt werden muss.

Unter der Annahme einer einjährigen Behandlungsdauer leiten sich daraus 51 Behandlungstage pro Jahr ab.

#### Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen

Zur Berechnung der Herstellungskosten für zytostatikahaltige parenterale Zubereitungen ist die Hilfstaxe (Anlage 3 der Hilfstaxe, Stand: 01.01.2015) (18) 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 (19).

#### 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 (5).

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 empfiehlt routinemäßiges Testen auf ALK-Genrearrangements analog zu dem EGFR-Mutationsstatus durchzuführen (20).

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. (9) 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 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so*

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in € <sup>a</sup>
Crizotinib (Xalkori <sup>®</sup> , Pfizer): keine	0,00 € pro Behandlungstag
Prämedikation Pemetrexed: Dexamethason 8 mg (DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg Tabletten)	1,55 € pro Behandlungstag <sup>b</sup>
Prä- und Begleitmedikation Pemetrexed: Folsäure (Folverlan 0,4 mg)	0,24 € pro Behandlungstag <sup>b</sup>
Prä- und Begleitmedikation Pemetrexed: Vitamin B12 (Vitamin B12 1000 µg inject JENAPHARM)	0,82 € pro Behandlungstag <sup>b</sup>
Prämedikation Docetaxel: Dexamethason 16 mg (DEXAMETHASON ratiopharm 8 mg Tabletten)	2,43 € pro Behandlungstag
Pemetrexed und Docetaxel: Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 € pro Zubereitung

<sup>a</sup> Die Berechnung der Kosteneinheit basiert auf gerundeten Zahlen.

<sup>b</sup> Die Kosten pro Behandlungstag ergeben sich aus den Apothekenabgabepreisen abzüglich der Rabatte.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 (8 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 31.05.2016 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. (21)

Daraus ergeben sich Kosten pro Tablette von 0,77 € (77,42 € pro Packung / 100 Tabletten pro Packung) und Kosten pro Behandlungstag von 1,55 € (2 x 1 Tablette mit 4 mg am Tag).

### *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 31.05.2016, Online-Version) (22) 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 B<sub>12</sub>*

Der Wirkstoff Vitamin B<sub>12</sub> (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 B<sub>12</sub> Injektionslösung wurde die Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von 5 Ampullen à 1000 µg/1 ml bestimmt. Als preisgünstigstes Präparat entsprechend der Lauer-Taxe (Preisstand 31.05.2016, Online-Version) (23) wurde Vitamin B<sub>12</sub> 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).

*Dexamethason (16 mg)*

Der Apothekenverkaufspreis für DEXAMETHASON ratiopharm 8 mg Tabletten mit der preisgünstigsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (Dexamethason 100 Tabletten à 8 mg) wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 31.05.2016 entnommen und beträgt 123,06 €. Der Festbetrag für die genannte Wirkstärken-Packungsgrößenkombination beträgt 123,07 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt nach § 130 SGB V: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 121,29 € pro Packung. (24)

Daraus ergeben sich Kosten pro Tablette von 1,21 € (121,29 € pro Packung / 100 Tabletten pro Packung) und Kosten pro Behandlungstag von 2,43 € (2 x 1 Tablette mit 8 mg am Tag).

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 (18).

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (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 3-18: 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	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4	Keine	0	0
Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	Prämedikation: Dexamethason	79,05	5.849,70 – 33.201,00
		Prä- und Begleitmedikation: Folsäure	87,60	6.482,40 – 36.792,00
		Prä- und Begleitmedikation: Vitamin B12	4,92	364,08 - 2.066,40
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00	101.898,00 - 578.340,00
		<b>Gesamt</b>	<b>1.548,57 €</b>	<b>114.594,18 – 650.399,40</b>

Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	Prämedikation: Dexamethason	123,93	9.170,82 – 52.050,60
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00	101.898,00 – 578.340,00
		<b>Gesamt</b>	<b>1.500,93 €</b>	<b>111.068,82 – 630.390,60</b>
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS > 2, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	Die Gesamtdarstellung der Kosten befindet sich in Tabelle 3-19	k.A.	k.A.

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

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) 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 3-19: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € <sup>a</sup>
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4	74.043,90	5.627.336,40 - 31.616.745,30 (bei 76 - 427 Patienten)
Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	72.177,03	3.097.838,13 - 17.582.324,51 (bei 58 % der 74 - 420 Patienten)
Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	24.097,12	748.938,49 - 4.250.731,97 (bei 42 % der 74 - 420 Patienten)
ZVT: Pemetrexed/Docetaxel (gewichtet 58 % vs. 42 %)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	51.983,47	3.846.776,78 - 21.833.057,40 (bei 74 - 420 Patienten)
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS > 2, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	10.098,00 – 50.882,00	20.196,00 - 356.174,00 (bei 2 - 7 Patienten)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zur Berechnung der vom Gemeinsamen Bundesausschluss vorgegebenen Jahrestherapiekosten sollen vor allem die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnet 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  $101,43 \text{ € pro Kapsel} * 730 = 74.043,90 \text{ €}$

#### Docetaxel und Pemetrexed

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

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

#### Pemetrexed

$2.077,31 \text{ € pro Packung} * 34 \text{ Packungen pro Jahr (bzw. 34 Durchstechflaschen)} = 70.628,54 \text{ € pro Patient pro Jahr}$

#### Docetaxel

$1.329,20 \text{ € pro Packung} * 17 \text{ Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen)} = 22.596,40 \text{ € pro Patient pro Jahr}$

### Best Supportive Care

Wie in Abschnitt 3.3.3 ausführlich dargestellt, stammen die Kosten der BSC aus einem eigens zu diesem Zweck in Auftrag gegebenem Gutachten und belaufen sich auf 10.098,00 € bis 50.882,00 € pro Patient. (15)

### Jahrestherapiekosten

Wie in Abschnitt 3.2.5 beschrieben, setzt sich die Zielpopulation aus der Population mit Zusatznutzen (74 bis 420 Patienten) und der Population ohne Zusatznutzen (2 bis 7 Patienten mit ECOG-PS 3 und 4, für die der G-BA BSC als ZVT festgelegt hat) zusammen.

Somit kommen insgesamt 74 bis 420 Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem, ALK-positivem NSCLC und ECOG-PS 0-2 für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed oder Docetaxel in der GKV-Bevölkerung in Frage. Die Verteilung der Patienten auf die beiden als ZVT gewählten Chemotherapien wird mit 58 % für Pemetrexed und 42 % für Docetaxel in der Berechnung vorgenommen. Diese Gewichtung ergibt sich aus der Verteilung, die bei den in PROFILE 1007 eingeschlossenen Patienten zu beobachten war und bildet die Versorgungsrealität ab mit der Annahme, dass Pemetrexed bei Nichtplattenepithelkarzinomen bevorzugt einzusetzen sei (20).

Für eine Population von 2 bis 7 Patienten ist von einer Behandlung mit BSC auszugehen.

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den Jahreskosten für die erforderlichen Medikamente und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basierend auf der Fachinformation. Letztere können jeweils aus Tabelle 3-18 entnommen werden. Die Jahreskosten für die Medikamente wurden folgendermaßen berechnet:

### Crizotinib

Die Jahrestherapiekosten für Crizotinib umfassen nur die Arzneimittelkosten in Höhe von 74.043,90 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation für die Therapie mit Crizotinib ergeben sich insgesamt die GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von 5.627.336,40 € bis 31.616.745,30 € (74.043,90 € \* 76 - 427 Patienten).

### Pemetrexed

Jahrestherapiekosten pro Patient: Arzneimittelkosten in Höhe von 70.628,54 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 1.548,49 € pro Patient pro Jahr = 72.177,03 €.

Unter Zugrundelegung der angenommenen Zielpopulation für die Therapie mit Pemetrexed ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten für diese zweckmäßige Vergleichstherapie in Höhe von insgesamt 3.097.838,13 € bis 17.582.324,51 € ( $72.177,03 \text{ €} * 74 - 420 \text{ Patienten} * 58 \%$ ).

### Docetaxel

Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr: Arzneimittelkosten in Höhe von 22.596,40 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 1.500,72 € pro Patient pro Jahr = 24.097,12 €.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation für die Therapie mit Docetaxel ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten für diese zweckmäßige Vergleichstherapie in Höhe von insgesamt 748.938,49 € bis 4.250.731,97 € ( $24.097,12 \text{ €} * 74 - 420 \text{ Patienten} * 42 \%$ ).

### ZVT (Pemetrexed oder Docetaxel)

Für die Jahrestherapiekosten der ZVT (Pemetrexed oder Docetaxel) pro Patient ergeben sich in Folge der vorzunehmenden Gewichtung Kosten in Höhe von 51.983,47 € ( $(72.177,03 \text{ €} * 0,58) + (24.097,12 \text{ €} * 0,42)$ ).

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation für die ZVT (Pemetrexed oder Docetaxel) ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten für diese zweckmäßige Vergleichstherapie in Höhe von insgesamt 3.846.776,78 € bis 21.833.057,40 € ( $51.983,47 \text{ €} * 74 - 420 \text{ Patienten}$ ).

### Best Supportive Care

Für die Jahrestherapiekosten der BSC pro Patient ergeben sich die in Abschnitt 3.3.3 ausführlich dargestellten Kosten in Höhe von 10.098,00 € bis 50.882,00 €.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation für BSC ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt 20.196,00 € bis 356.174,00 € (10.098,00 € - 50.882,00 € \* 2 - 7 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 vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und Zusatznutzen wurde in Abschnitt 3.2.3 auf insgesamt 76 bis 427 Patienten geschätzt.

Mit Crizotinib steht zwar erstmals eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit ALK-positivem NSCLC zur Verfügung, dennoch kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle in Frage kommenden Patienten mit Crizotinib in der Zweitlinie behandelt werden. Dies gilt ungeachtet der bereits in Abschnitt 3.2 angewendeten Kriterien zur sachgerechten Bestimmung der Zielpopulation (d.h. auch von der hergeleiteten Patientenzahl unter Berücksichtigung aller notwendigen Kriterien zu einem bestimmungsgemäßen Gebrauch von Crizotinib werden nicht alle diese theoretisch in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich damit behandelt werden).

*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 (4) und der Fachinformationen zu Crizotinib, Pemetrexed, Docetaxel (5-7) identifiziert.

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (8).

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Liste mit dem Informationsstand März 2015 (11-14, 21-24).

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V ([www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5](http://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 (17).

Für die Angaben zu den epidemiologischen Kennzahlen wurde gezielt nach Aktualisierungen der in Modul 3 der Ersteinreichung des Nutzendossiers zu Crizotinib bei vorbehandelten Patienten verwendeten Quellen gesucht (beispielsweise: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Robert-Koch-Institut, Tumorregister München, Statistisches Bundesamt, Gesundheitsbericht-erstattung 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 (25). 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. G-BA. 2012. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat. 29. März 2012; Abrufbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Abirateron\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf) [Zugriff am: 12.12.2014].
2. G-BA. 2012. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Cabazitaxel. 29. März 2012; Abrufbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1470/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Cabazitaxel\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1470/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_BAnz.pdf) [Zugriff am: 12.12.2014].
3. Zafar, SY, Currow, D, Abernethy, AP. Defining Best Supportive Care. J Clin Oncol. 2008;26(31):5139-40.
4. 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.
5. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation: XALKORI 200/ 250mg Hartkapseln. Stand: Mai 2016.
6. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation: Alimta 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2016.
7. Fresenius Kabi. Fachinformation: DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2014.
8. DIMDI. 2016. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016; Abrufbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/> [Zugriff am: 01.06.2016].
9. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Crizotinib. 2013.

10. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Afatinib. 2014.
11. Lauer-Taxe online. Stand: Juni 2016. Preisinformation: XALKORI 250 mg Hartkapseln; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 31.05.2016].
12. Lauer-Taxe online. Stand: Juni 2016. Preisinformation: XALKORI 200 mg Hartkapseln; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 31.05.2016].
13. Lauer-Taxe online. Stand: Juni 2016. Preisinformation: ALIMTA 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 31.05.2016].
14. Lauer-Taxe online. Stand: Juni 2016. Preisinformation: Docetaxel Accord 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 31.05.2016].
15. Lipp, R. Ausarbeitungen zum Transfer von Studiendaten zu Kosten im Segment “Best Supportive Care” beim NSCLC in das deutsche Gesundheitssystem und zu Kalkulationen dieser BSC-Leistungen im Rahmen von real-world-Daten onkologischer Vertragsarztpraxen aus den Jahren 2012 bis 2014. 2015.
16. InEK. 2014. Fallpauschalen-Katalog 2014; Abrufbar unter: [http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System\\_2014/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog\\_2014](http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2014/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2014) [Zugriff am: 09.03.2015].
17. KBV. Stand: 1. Quartal 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Abrufbar unter: [http://www.kbv.de/html/arztgruppen\\_ebm.php#content2398](http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php#content2398) [Zugriff am: 10.03.2015].
18. 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].
19. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil. Datum der Veröffentlichung: 01. Oktober 2012.
20. 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.
21. Lauer-Taxe online. Stand: Juni 2016. Preisinformation: DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg Tabletten; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 31.05.2016].
22. Lauer-Taxe online. Stand: Juni 2016. Preisinformation: FOLVERLAN 0,4mg Tabletten; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 31.05.2016].
23. Lauer-Taxe online. Stand: Juni 2016. Preisinformation: Vitamin B12 1000 µg inject JENAPHARM; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 31.05.2016].
24. Lauer-Taxe online. Stand: Juni 2016. Preisinformation: DEXAMETHASON ratiopharm 8 mg Tabletten; Abrufbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/> [Zugriff am: 31.05.2016].
25. iOMEDICO. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2015). 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 ALK-Nachweisverfahren 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 3-20: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten<sup>a,b</sup>

CTCAE <sup>c</sup> Grad	XALKORI <sup>®</sup> -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 200 mg <sup>d</sup>

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  $\leq 2$  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.

Tabelle 3-21: XALKORI Dosismodifikation – Nicht-Hämatologische Toxizitäten

CTCAE <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>
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 <sup>c</sup>
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 <sup>b</sup>
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch
Bradykardie Grad 2, 3 <sup>c, d</sup>  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 <sup>c, d, e</sup>  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
Augenerkrankung Grad 4 (Verlust des Sehvermögens)	Therapieunterbrechung, während Abklärung des Verlusts von Sehvermögen

- 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 Abschnitte 5.1 und 5.2 der FI).

### *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).

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der 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 zwei 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 bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (n =1.669) hatten 49 (3 %) Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, ILD jeglichen Grades, 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 drei 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 Fachinformation 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 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, sollte 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

In klinischen Studien mit Crizotinib wurden bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (n = 1.669) in 4 Fällen (0,2 %) Gesichtsfelddefekte 4. Grades mit Verlust des Sehvermögens berichtet. Als mögliche Gründe für einen Verlust des Sehvermögens wurden Optikusatrophie oder Erkrankungen des Sehnervs genannt.

Bei Patienten mit Neuauftreten von schweren Sehbehinderungen (bestkorrigierte Sehschärfe von weniger als 6/60 bei einem oder beiden Augen) sollte die XALKORI-Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Es sollte eine ophthalmologische Abklärung bestehend aus bestkorrigierter Sehschärfe, Netzhautfotografien, Gesichtsfeldern, optischer Kohärenztomographie (OCT) und anderer Beurteilungsmethoden, die beim Neuauftreten von schweren Sehbehinderungen indiziert sind, durchgeführt werden. Für die Einschätzung der Risiken der Fortsetzung der XALKORI-Therapie bei Patienten mit schweren Sehbehinderungen liegen unzureichende Informationen vor. Die Entscheidung, die XALKORI-Therapie fortzusetzen, sollte sich am Nutzen für den Patienten orientieren.

Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe 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 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 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

Crizotinib ist ein Substrat von CYP3A4/5 und ein zeitabhängiger, mäßiger Inhibitor von CYP3A.

#### *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. 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, H<sub>2</sub>-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).

### Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung mit XALKORI besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen. Es gibt kein Antidot für XALKORI.

*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  $\leq 1$  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, beeinträchtigtes 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 3-22: Die tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz						
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko</b>								
<b>Hepatotoxizität</b>	<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><b>Routine Aktivitäten</b>  <b>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTCAE<sup>a</sup> Grad</th> <th>XALKORI-Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin ≤ Grad 1</td> <td>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<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>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>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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen)</b>  Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)</p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für</b></p>	CTCAE <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>	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><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b> 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 <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>							
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><b>die Anwendung</b></p> <p>Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert <math>&gt; 3 \times \text{ULN}</math> 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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b></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><b>Zusätzliche Aktivitäten</b></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><b>Pneumonitis / Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)</b></p>	<p>In der Fachinformation ist Pneumonitis als häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p><b>Routine Aktivitäten</b></p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <table border="1" data-bbox="435 622 954 902"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 622 687 685">CTCAE<sup>a</sup> 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<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. National Cancer Institute (NCI) <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>.</p> <p>b. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b></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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b></p> <p>Patienten mit pulmonalen Symptomen, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen, sollten</p>	CTCAE <sup>a</sup> Grad	XALKORI-Behandlung	Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird <sup>b</sup>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b></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 <sup>a</sup> Grad	XALKORI-Behandlung					
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird <sup>b</sup>					

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

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz						
<b>QTc Intervall Verlängerung</b>	<p>In der Fachinformation ist eine QTc-Verlängerung im EKG als eine häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p><b>Routine Aktivitäten</b>  <b>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <table border="1" data-bbox="435 622 954 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 622 687 701">CTCAE<sup>a</sup> Grad</th> <th data-bbox="687 622 954 701">XALKORI-Behandlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 701 687 958">Grad-3-QTc-Verlängerung</td> <td data-bbox="687 701 954 958">Absetzen bis zur Erholung auf Grad<math>\leq</math>1, Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200mg<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 958 687 1182">Grad-4-QTc-Verlängerung</td> <td data-bbox="687 958 954 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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b></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 <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>	Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b></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 <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>							
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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b></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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b></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, Dehydration 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><b>Fachinformation: Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</b> 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><b>Zusätzliche Aktivitäten</b> Schulungsmaterial: Das Risiko einer QTc-Verlängerung ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>			
<b>Bradykardie</b>	<p>In der Fachinformation ist die Bradykardie als eine häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p><b>Routine Aktivitäten</b> <b>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <table border="1" data-bbox="437 1514 954 2000"> <tr> <td data-bbox="437 1514 954 1666"> <p><b>CTCAE<sup>a</sup> Grad</b> Bradykardie Grad 2, 3<sup>b,c</sup> Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert</p> </td> <td data-bbox="437 1666 954 2000"> <p><b>XALKORI-Behandlung</b> Absetzen bis zur Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> 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</p> </td> </tr> </table>	<p><b>CTCAE<sup>a</sup> Grad</b> Bradykardie Grad 2, 3<sup>b,c</sup> Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert</p>	<p><b>XALKORI-Behandlung</b> Absetzen bis zur Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> 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</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b> 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><b>CTCAE<sup>a</sup> Grad</b> Bradykardie Grad 2, 3<sup>b,c</sup> Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert</p>	<p><b>XALKORI-Behandlung</b> Absetzen bis zur Erholung auf Grad <math>\leq 1</math> 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</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 <math>\leq 1</math> 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 <math>\leq 1</math> oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher.</p> <p><b>CTCAE<sup>a</sup> Grad</b> Bradykardie Grad 4<sup>b,c,d</sup> Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert</p> <p><b>XALKORI-Behandlung</b> 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 <math>\leq 1</math> 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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> 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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b></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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b></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><b>Zusätzliche Aktivitäten</b> 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
<b>Sehstörung</b>	<p>In der Fachinformation ist die Sehstörung als eine sehr häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p><b>Routine Aktivitäten</b></p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b></p> <p>Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).</p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</b></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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b></p> <p>Eine ophthalmologische Abklärung wird empfohlen, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten</b></p> <p>Schulungsmaterial:</p> <p>Das Risiko einer Sehstörung ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformativbroschüre beschrieben.</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b></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>
<b>Nierenzyste</b>	<p>In der Fachinformation ist die Nierenzyste als eine häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p><b>Routine Aktivitäten</b></p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b></p> <p>Bei Patienten mit Nierenzysten sollte eine regelmäßige Überwachung mit Bildgebung und Urinalanalysen erwogen werden.</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b></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>

<b>Sicherheitsaspekt</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz</b>
	<b>Zusätzliche Aktivitäten</b> Schulungsmaterial: Das Risiko einer Nierenzyste ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformatiionsbroschüre beschrieben.	A8081038). Nierenzysten werden während der Studie erfasst.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz						
<b>Ödem</b>	<p>In der Fachinformation ist das Ödem als eine sehr häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten</b> Schulungsmaterial: Das Risiko eines Ödems ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformativbroschüre beschrieben.</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b> 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>						
<b>Leukopenie</b>	<p>In der Fachinformation ist die Leukopenie als eine häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p><b>Routine Aktivitäten</b> <b>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b></p> <table border="1" data-bbox="435 1077 954 1447"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 1077 687 1137">CTCAE<sup>a</sup> Grad</th> <th data-bbox="687 1077 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<math>\leq</math>2, dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 1290 687 1447">Grad 4</td> <td data-bbox="687 1290 954 1447">Absetzen bis zur Erholung auf Grad<math>\leq</math>2, dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200mg<sup>b</sup></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 <math>\leq</math> 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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> Wenn klinisch indiziert, sollten ein großes Blutbild und ein Differenzialblutbild bestimmt</p>	CTCAE <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>	<p><b>Routine Pharmakovigilanz:</b> Bewertung der Laborwerte in laufenden klinischen Studien.</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz:</b> 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 <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup>							

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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b>  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><b>Zusätzliche Aktivitäten</b>  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
<b>Neuropathie</b>	<p><b>Routine Aktivitäten</b></p> <p>In der Fachinformation ist die Neuropathie als eine sehr häufige Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8)</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten</b></p> <p>Schulungsmaterial:</p> <p>Das Risiko einer Neuropathie ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b></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>
<b>Gastrointestinale Perforation</b>	<p>In der Fachinformation ist die gastrointestinale Perforation als eine gelegentliche Crizotinib-assoziierte Nebenwirkung aufgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).</p> <p><b>Routine Aktivitäten</b></p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b></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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b></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><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b></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>

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

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
<b>Reproduktions-toxizität (einschließlich schwangere und stillende Frauen)</b>	<p><b>Routine Aktivitäten</b></p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</b></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><b>Zusätzliche Aktivitäten</b> Schulungsmaterial: Das Risiko für schwangere und stillende Frauen ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformationsbroschüre beschrieben.</p>	<b>Routine Pharmakovigilanz</b>
<b>Photosensitivität</b>	<p><b>Routine Aktivitäten</b></p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</b></p> <p>Die Ergebnisse einer <i>In-vitro</i>-Studie zur Phototoxizität zeigten, dass Crizotinib ein phototoxisches Potenzial haben kann.</p>	<b>Routine Pharmakovigilanz</b>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
<b>Malignes Melanom</b>	Keine vorgeschlagen	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b></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>
<b>Wichtige fehlende Information</b>		
<b>Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung</b>	<p><b>Routine Aktivitäten</b></p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b> 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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen)</b> Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8)</p> <p><b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b> Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert <math>&gt; 3 \times \text{ULN}</math> 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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</b> Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b></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>

<b>Sicherheitsaspekt</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz</b>
	<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><b>Zusätzliche Aktivitäten</b> Keine angegeben</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
<b>Kinder und Jugendliche</b>	<p><b>Routine Aktivitäten</b>  <b>Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</b>  Die Sicherheit und Wirksamkeit von XALKORI bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten</b>  Keine angegeben</p>	<p><b>Routine Pharmakovigilanz:</b>  Crizotinib ist derzeit nicht für pädiatrische Indikationen angezeigt. Eine Bewertung der der Sicherheit von Crizotinib erfolgt bei pädiatrischen Patienten innerhalb von klinischen Studien.</p>
<b>Interaktion mit starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren, Substrate mit geringer therapeutischer Breite oder P-Glykoprotein Substrat</b>	<p><b>Routine Aktivität</b>  <b>Fachinformation: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</b>  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><b>Fachinformation: Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</b>  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><b>Zusätzliche Aktivitäten</b>  Schulungsmaterial:  Das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen ist im Therapiemanagement-Leitfaden und der Patienteninformativbroschüre beschrieben.</p>	<p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz zur Routine:</b>  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>
<b>Patienten in Langzeit-</b>	Keine angegeben	<b>Routine Pharmakovigilanz:</b> einschließlich Langzeit-Follow-up

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz
behandlung		<p>in laufenden klinischen Studien.</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz:</b>  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 Summary of Product Characteristics (SmPC) (2) sowie die Fachinformation (3) 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 Inc. Crizotinib Risk Management Plan. Version 6.3. 2015.
2. European Medicines Agency. XALKORI - EPAR, Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: Mai 2016.
3. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation: XALKORI 200/ 250mg Hartkapseln. Stand: Mai 2016.