

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
Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
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.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	99
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	105
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	111
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	112
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78
Tabelle 3-9: 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).....	83
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	91

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 3-A: Häufige Symptome bei Lungenkarzinom (Auswahl)	12
Tabelle 3-B: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage).....	15
Tabelle 3-C: WHO-Klassifikation der malignen epithelialen Lungentumoren	18
Tabelle 3-D: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34).....	32
Tabelle 3-E: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34)	34
Tabelle 3-F: Angaben zur Anzahl der Erstdiagnosen für das Lungenkarzinom in Deutschland.....	36
Tabelle 3-G: Anteil von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Krebsregistern	37
Tabelle 3-H: Anteil von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Stadium III und IV	38
Tabelle 3-I: Anteil der vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB bei denen eine Therapie mit kurativer Intention nicht mehr verfolgt wird	40
Tabelle 3-J: Anteil (gesamt) der ALK-positiven <i>NSCLC</i>	42
Tabelle 3-K: Anteil der ALK-positiven <i>NSCLC</i> (Asiaten)	42
Tabelle 3-L: Anteil der ALK-positiven <i>NSCLC</i> (Nicht-Asiaten)	43
Tabelle 3-M: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient des zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 3-N: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	66
Tabelle 3-O: XALKORI® Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten ^a	100
Tabelle 3-P: XALKORI® Dosismodifikation – Nicht-hämatologische Toxizitäten.....	100
Tabelle 3-Q: Die tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relative Überlebensraten bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.....	11
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom	14
Abbildung 3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)	16
Abbildung 4: Molekulare Ursachen bei <i>NSCLC</i>	21
Abbildung 5: Flußdiagramm zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	31
Abbildung 6: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2007-2008	33
Abbildung 7: Relative Überlebensraten bis 5 Jahre nach Diagnose (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2007-2008.....	33
Abbildung 8: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen nach Geschlecht, Deutschland 1990- 2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C33, 34	35
Abbildung 9: Flussdiagramm zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Inzidenz und Prävalenz von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.....	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Transaminase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Transaminase
BSC	Best Supportive Care
CT	Computertomographie
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
KRAS	V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival
RKI	Robert Koch Institut
PFS	Progression Free Survival
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren

Abkürzung	Bedeutung
UICC	Union for International Cancer Control
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. 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 Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen wurde nach einer Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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. Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 festgelegt.

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.

entfällt

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

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-011, Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. 2012.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Präambel:

Im folgenden Abschnitt 3.2.1 werden Ursachen, Charakteristika und der natürliche Verlauf der Erkrankung Lungenkarzinom gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie dargestellt. Unter „natürlicher Verlauf“ sind auch die aktuell verfügbaren Therapieoptionen für Patienten zu verstehen. Über Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Pathophysiologie der Erkrankung wird die Eingrenzung der Zielpopulation mit ALK-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) als spezifische molekulare Subentität hergeleitet.

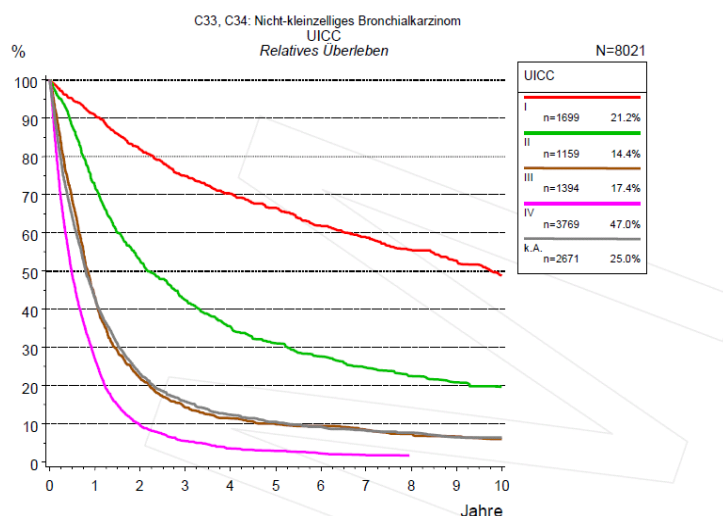
Das Lungenkarzinom ist die dritthäufigste Krebsneuerkrankung in Deutschland, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Nach der Datenerhebung des Robert-Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) lag im Jahr 2008 die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei Männern bei 33.960 und bei Frauen bei 15.570. Männer erkrankten im Mittel mit 69 Jahren, Frauen mit 68 Jahren (1). Wirksame Screeningmethoden 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). Aus diesem Grund erfolgt die Diagnosestellung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Aggressivität der Erkrankung und die oftmals schnelle Metastasenbildung führen zu einer

ungünstigen Prognose für die Patienten. Bei Männern ist das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 26 % derzeit die häufigste und bei Frauen mit einem Anteil von 13 % die dritthäufigste Krebstodesursache (1). Mehr als 40.000 Menschen sterben in Deutschland pro Jahr an den Folgen dieser Krebserkrankung (1).

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 15 % bei Männern und 19 % bei Frauen. Ein Jahr nach Diagnosestellung sind bereits mehr als 50 % der Patienten bzw. Patientinnen verstorben (1).

In den fortgeschrittenen Stadien liegt für Patienten mit *NSCLC* die relative 5-Jahresüberlebensrate im Stadium III bei 9,8 % bzw. bei nur 2,9% im Stadium IV (2), wie Abbildung 1 aufzeigt. Dies ist bedeutsam, da sich bereits bei der Erstdiagnose eines *NSCLC* 17,4-28,2 % der Patienten in einem Krankheitsstadium III und 47,0-67,5 % in dem metastasierten Krankheitsstadium IV befinden (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

Abbildung 1: Relative Überlebensraten bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom



Quelle: (2) Tumorregister München. Überleben C33, C34: Bronchialkarzinom. Datenbankstand: 19.04.2011.

Risikofaktoren

Grundsätzlich entstehen Tumoren durch genetische Veränderungen in der Zelle, 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 Nichtraucherern ein 23,9-fach erhöhtes Risiko für männliche Raucher und ein 8,7-fach erhöhtes Risiko für Raucherinnen besteht, an einem Lungenkarzinom zu erkranken.

(3). Bei konservativer Betrachtung sind für etwa 10 % der Patienten Kanzerogene im beruflichen Umfeld verantwortlich für die Lungenkrebsentstehung (4). Die allgemeine Luftverunreinigung durch partikulären Feinstaub spielt neben anderen Faktoren ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung des Lungenkarzinoms (5).

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. Systemische und uncharakteristische Symptome wie Gewichtsverlust und Schwäche treten auf. Husten ist das häufigste Symptom. 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 z.B. bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung vor (6), (7).

Die klinischen Initialsymptome werden einerseits durch den Primärtumor verursacht, sind also Folge der intrathorakalen Tumorausbreitung und durch die Okklusion von Atemwegen, eine Beteiligung von Gefäßstrukturen, 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 (7).

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

Symptomatik	Häufigkeit in %	Quelle
Husten	47 – 86 %	(8), (9)
Gewichtsverlust	31 – 100 %	(10)
Atemnot	55 – 87 %	(11)
Schmerzen	Ca. 50 %	(12)
Fatigue*	75 – 100 %	(13), (14)

* Fatigue ist oft auch Folge der Chemotherapie

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 (15).

Dyspnoe bzw. Kurzatmigkeit ist eines der drei am häufigsten berichteten, oftmals schwerwiegenden Symptome mit einer Prävalenz von 55-87 %, das mit Fortschreiten der Erkrankung an Häufigkeit und Stärke zunimmt. Es kann die Patienten beängstigen und schränkt sie erheblich ein (Review in (10), (8), (16), (11), (17)). Die möglichen Ursachen für

die Atemnot sind vielfältig. Die Tumorgroße 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 (7).

Schmerzen werden von etwa der Hälfte der Patienten berichtet, besonders häufig in der Brust- und Lendenwirbelsäule (12). Schmerzen können Zeichen einer bereits vorangeschrittenen lokalen Tumorausbreitung sein wie z.B. eine Tumordinvasion in die Pleura, Rippen, Rückenmark oder Plexusinfiltrationen (Review in (10)). Eine Obstruktion der Vena cava superior resultiert in einer oberen Einflußstauung; 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.

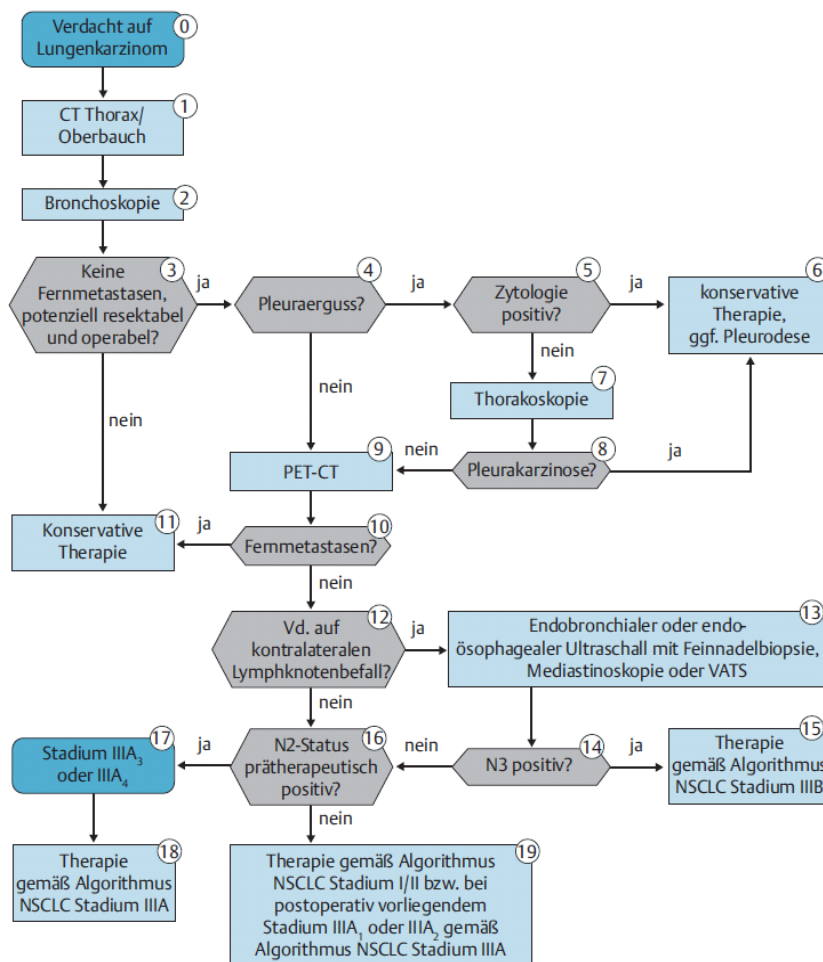
Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung nimmt die Prävalenz von Symptomen weiter zu. Beim Lungenkarzinom kommen besonders häufig Knochen- und Hirnmetastasen vor, die sich in Knochenschmerzen oder neurologische Auffälligkeiten äußern können. In diesem Stadium ist ein Großteil der Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bedeutend in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (18). Mehr als 80 % der Patienten leiden an Atemnot, Husten oder Schmerzen, bei etwa 80 % besteht Appetitlosigkeit und bei mehr als 40 % Bluthusten (18). Neben vielfältigen, individuell auf den Patienten abgestimmten supportiven Maßnahmen zur Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität, ist das primäre Ziel einer Tumorthherapie im Stadium IIIB/ IV daher neben der Verlängerung der Überlebenszeit stets die Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität (19).

Diagnostik und Diagnosesicherung

Beim klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms sollte eine CT-Untersuchung des Thorax und Oberbauchs erfolgen. 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 die MRT des Schädels und eine 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 (20).

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: (19) 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.

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 (Abbildung 3).

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

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion bis 2 cm
T1b	Läsion größer 2 cm bis 3 cm
T2	Tumor $> 3 \text{ cm} \leq 7 \text{ cm}$ mit Befall von – Hauptbronchus $\geq 2 \text{ cm}$ 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 $\leq 2 \text{ cm}$ entfernt von Carina, Carina selbst frei, Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehem. T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehem. M1)
N Regionale Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M Metastasen	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss; Tumorherde in kontralateraler Lunge
M1b	Fernmetastasen

Quelle: (21) 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.

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:

(19) 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.

(21) 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.

Die Zielpopulation, die für eine Therapie mit Crizotinib (XALKORI®) in Frage kommt, ist auf erwachsene vorbehandelte Patienten beschränkt, deren Erkrankung sich in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbarem Stadium IIIB oder im metastasierten Stadium IV befindet.

Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Die aktuell gültige Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2004 unterscheidet vier große histopathologisch differenzierte Hauptgruppen des Lungenkarzinoms, die wiederum Subtypen aufweisen: Nach rein phänotypischen Gesichtspunkten wird zunächst zwischen kleinzelligen

Lungenkarzinomen ("Small Cell Lung Cancer, *SCLC*"), welche ca. 10-15 % aller Lungenkarzinome ausmachen, und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (engl. "Non-Small Cell Lung Cancer", *NSCLC*) unterschieden, die den Großteil der Lungenkarzinome (ca. 85-90 %) darstellen (22), (23). Die Abgrenzung des *NSCLC* vom *SCLC* ist klinisch von besonderer Bedeutung, da sich daraus unterschiedliche Strategien bei der systemischen Therapie ergeben (19).

Die Gruppe der *NSCLC* wird histopathologisch in 3 große Subentitäten differenziert: Adenokarzinome (40 %), Plattenepithelkarzinome (25-30 %) und großzellige Karzinome (10-15 %) (23). Andere Subtypen des *NSCLC* kommen seltener vor. Da Crizotinib bei einer definierten Untergruppe von Patienten mit *NSCLC* (siehe Zielpopulation) eingesetzt werden soll, wird bei den folgenden Ausführungen der Fokus auf das *NSCLC* gelegt.

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

Plattenepithelkarzinom
- papillär - klarzellig - kleinzellig - basaloid
Kleinzelliges Karzinom
kombiniertes kleinzelliges Karzinom
Adenokarzinom
- gemischter Subtyp - azinär - papillär - bronchiolo-alveolär (Varianten: nicht-muzinös, muzinös, gemischt oder unbestimmt) - solide mit Schleimbildung (Varianten: fetal, muzinös (kolloidal), muzinöses Zystadenokarzinom, Siegelringzellkarzinom, klarzellig)
Großzelliges Karzinom
- großzelliges neuroendokrines Karzinom - kombiniertes großzelliges neuroendokrines Karzinom - basaloïdes Karzinom - lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom - klarzelliges Karzinom - Karzinom mit rhabdoidem Phänotyp
Adenosquamöses Karzinom
Sarkomatoides Karzinom
- pleomorphes Karzinom - spindelzelliges Karzinom - Riesenzellkarzinom - Karzinosarkom - pulmonales Blastom
Karzinoidtumor
- typisches Karzinoid - atypisches Karzinoid
Speicheldrüsentumoren
- mukoeypidermoides Karzinom - adenoidzystisches Karzinom - epithelial-mesenchymales Karzinom

Quelle:(24). WHO histological classification of tumours of the lung. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press 2004. p. 10.

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

Aus der histopathologischen Diagnose leiten sich die derzeitigen Therapiestrategien für die Behandlung dieser Patienten ab. Im Folgenden werden die Therapieoptionen bei *NSCLC* ohne kurativen Ansatz kurz dargestellt. Anzumerken ist, dass die Empfehlungen in der S3-Leitlinie ausführlicher, auch unter Berücksichtigung von Sondersituationen, dargestellt und erläutert sind (19). Die Therapieziele in diesen fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind auf die

Reduktion tumorbedingter Symptome sowie die Verlängerung der Überlebenszeit ausgerichtet; es besteht keine Intention mehr zu einer kurativen Therapie.

Systemische Erstlinientherapie des Lungenkarzinoms:

Aufgrund der eindeutigen Überlegenheit gegenüber alleiniger "Best Supportive Care" (BSC) (25) wird bei gutem Allgemeinzustand eine Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie eingeleitet. Eine weitere Alternative bietet eine Kombinationstherapie zweier Drittgenerationszytostatika (Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, letzteres nur bei Vorliegen einer Nicht-Plattenepithel-Histologie). Besteht bei dem Patienten ein reduzierter Allgemeinzustand oder eine Kontraindikation für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, wird eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum empfohlen.

Generell wird eine Therapiedauer von 4-6 Zyklen empfohlen. Im Falle einer Krankheitsstabilisierung unter Erstlinienchemotherapie kann eine Erhaltungstherapie mit Erlotinib durchgeführt werden. Ebenfalls zugelassen ist die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed nach Krankheitsstabilisierung oder Tumoransprechen einer Erstlinientherapie. Die Erhaltungstherapie wird bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder bis zum Tumorprogress fortgeführt, wird allerdings nicht ausdrücklich in der S3-Leitlinie empfohlen. (26), (27), (28).

In der Erstlinientherapie kann zusätzlich bei streng selektionierten Patienten und Nicht-Plattenepithelkarzinom Bevacizumab eingesetzt werden. Die Therapie mit Bevacizumab wird bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder bis zum Tumorprogress fortgeführt (29).

Bei Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte die Erstlinientherapie mit einem EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor erfolgen.

Der Stellenwert der systemischen Erstlinientherapie ist unbestritten und der Vorteil gegenüber "Best Supportive Care" mit signifikanter aber moderater Verlängerung der Überlebenszeit gilt als gesichert. Insgesamt ist allerdings festzustellen, dass die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV sehr begrenzt ist und im Median bei 8 - 12 Monaten liegt (19). Damit ist klar, dass innovative effektivere Behandlungsoptionen in diesem Stadium der Erkrankung dringend benötigt werden.

Systemische Zweitlinientherapie des Lungenkarzinoms:

Für Patienten mit Progression nach Erstlinientherapie sind in der Zweitlinientherapie derzeit Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib zugelassen. Docetaxel und Pemetrexed können auch als Kombinationspartner mit Cisplatin in der Erstlinientherapie eingesetzt werden und stehen dann nach Therapieversagen für die Zweitlinientherapie in der Regel nicht mehr zur Verfügung. Aufgrund der aktuellen Zulassung von Crizotinib (XALKORI®) für die Therapie

von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom sind im Folgenden kurz die Wirksamkeitsdaten aus den Zulassungsstudien der aktuell verfügbaren Optionen in dieser Therapielinie dargestellt. Für Docetaxel wurde im Vergleich zu BSC eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4,6 auf 7,5 Monate gezeigt (30). Die objektive Ansprechrates betrug 5,6 %, die mediane Zeit bis zur Progression 10,6 Wochen (30). In einer Vergleichsstudie mit Docetaxel zeigte Pemetrexed eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Endpunkte Ansprechen und Überleben; die mediane Überlebenszeit für Pemetrexed lag bei 8,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Docetaxel bei einer Ansprechrates von jeweils 9 % und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 3 Monaten (31). Die Studie wurde ohne Beschränkung auf Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie des Tumors durchgeführt. Später wurde die Zulassung von Pemetrexed in der Zweitlinientherapie nachträglich auf Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom beschränkt. Mit einer objektiven Ansprechrates von 11,5 %, einem medianen progressionsfreien Überleben von 3,1 Monaten, und einem medianen Gesamtüberleben von 9,3 Monaten war Pemetrexed bei diesen Patienten der Vergleichstherapie Docetaxel überlegen (32). Zudem hat Pemetrexed im Vergleich zu Docetaxel ein wesentlich günstigeres Toxizitätsprofil (31).

Des Weiteren ist Erlotinib in der Zweit- oder Drittlinientherapie im Placebovergleich überlegen und führt zu einem medianen Gesamtüberleben von 6,7 versus 4,7 Monaten. Die objektive Ansprechrates für Patienten im Erlotinib-Arm betrug 8,9 % bei einer progressionsfreien Überlebenszeit von 2,2 Monaten (im Vergleich zu 1,8 Monaten in der Kontrollgruppe) (33). Der EGFR Mutationsstatus der Patienten wurde in dieser Studie nicht analysiert. Obwohl statistisch hochsignifikant ist die klinische Aktivität von Erlotinib in diesem unselektionierten Patientenkollektiv eher gering.

Durch die genannten Therapien mit Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib wird das Überleben der Patienten zwar verlängert, die Lebenszeitverlängerung liegt jedoch nur bei ca. 2-3 Monaten; dies zeigt deutlich, dass der therapeutische Bedarf in diesem Stadium der Erkrankung derzeit als sehr hoch anzusehen ist.

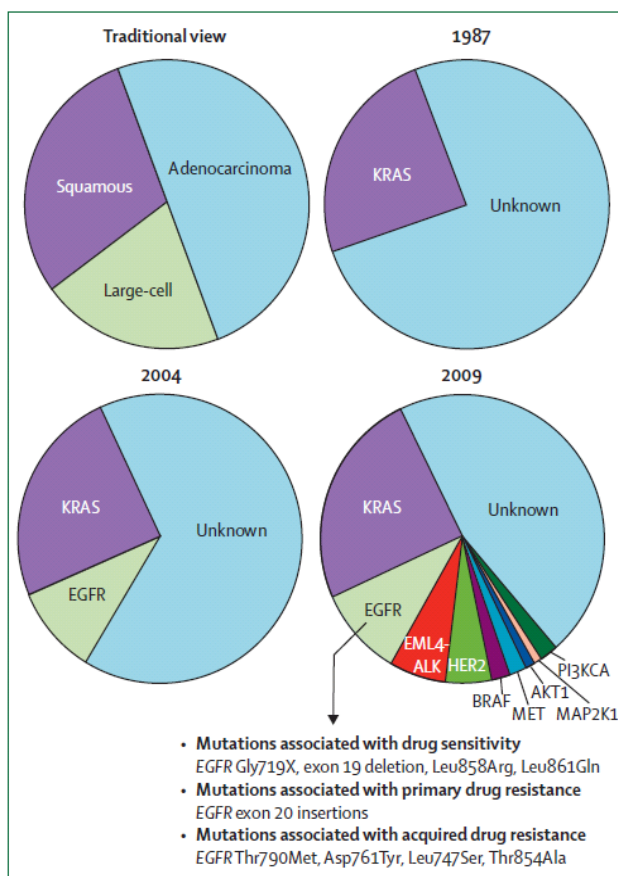
Die Identifikation von molekular charakterisierten Subgruppen, wie der Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen, ist von hoher klinischer Relevanz. Bei Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte die Erstlinientherapie mit Gefitinib oder Erlotinib eingeleitet werden, da die Mutation die Entwicklung von Lungenkarzinomen als so genannte onkogene Treibermutation direkt beeinflusst.

Molekularpathologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Neben der histopathologischen Zuordnung gewinnt die molekulare Charakterisierung des Tumorgewebes immer mehr an Bedeutung. Molekularpathologische Untersuchungen zeigen mittlerweile 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 (34). 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 (35), (36). Dabei unterscheiden sich Art und Häufigkeit der nachgewiesenen Mutationen bei Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom teilweise voneinander (36), (37). In Abbildung 4 sind die prozentualen Anteile von bekannten Mutationen bei *NSCLC* dargestellt.

Abbildung 4: Molekulare Ursachen bei *NSCLC*



Zeitliche Entwicklung der Kenntnisstandes für genetische Subgruppen bei *NSCLC*. Nach einer ursprünglichen Einteilung nach histologischen Merkmalen ist nach Kenntnis von Treibermutationen eine molekulare Einteilung möglich. Die einzelnen Mutationen treten unabhängig voneinander auf, außer denen in *PIK3CA*.

Quelle: (36) Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):175-80.

Die häufigsten Mutationen bei *NSCLC* finden sich bei etwa 25 % 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) sowie in etwa 3–5 % bei der Bildung von Fusionsgenvarianten der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), insbesondere EML4-ALK (38), (39), (siehe nachfolgende Abschnitte). 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 konventionellen Chemotherapeutika einher; effektive zielgerichtete Therapieoptionen fehlen für diese molekulare Subgruppe derzeit noch (40).

Für Patienten mit EGFR-mutiertem *NSCLC* stehen mit den beiden EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) Gefitinib und Erlotinib bereits hochwirksame zielgerichtete Therapien zur Verfügung, so dass der Nachweis von EGFR-Mutationen bei *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 (40).

In der wegweisenden Phase-III-Studie IPASS wurde der EGFR-TKI Gefitinib mit platinbasierter Kombinationschemotherapie als Erstlinientherapie bei Nichtraucher oder ehemaligen Rauchern asiatischer Herkunft mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge verglichen. Patienten konnten zunächst unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus ihres Tumors eingeschlossen werden, jedoch waren Subgruppenanalysen für den Vergleich in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus prospektiv vorgesehen. Die Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie von Gefitinib gegenüber Carboplatin/Paclitaxel konzipiert. Die Dauer des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) war der primäre Endpunkt. Obwohl das Studienziel für die Gesamtpopulation erreicht werden konnte, zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein differenzierteres Bild. Von 609 Patienten, die mit Gefitinib behandelt wurden, konnte bei 132 Patienten eine aktivierende EGFR-Mutation nachgewiesen werden, 129 waren negativ und bei 386 blieb der Mutationsstatus unbekannt. Die 1-Jahreswahrscheinlichkeit für PFS bei Patienten mit einer EGFR-Mutation betrug 24,9 % (HR für Progression oder Tod 0,482; 95 % KI: 0,362–0,642) im Vergleich zu 6,7 % (HR 2,853; 95 % KI: 2,05–3,98) bei Patienten mit nicht mutiertem EGFR (Wildtyp). Die objektive Ansprechrates unter Gefitinib-Therapie von Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen betrug 71,2 % im Vergleich zu 47,3 % unter Carboplatin/Paclitaxel-Therapie. Bei Patienten mit EGFR-Wildtyp-Tumoren betrug die objektive Ansprechrates hingegen 1,1 % bei Gefitinib und 23,5 % bei Carboplatin/Paclitaxel-Therapie. Damit wurde auch erstmals gezeigt, dass Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutation von der Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel mehr profitieren bzw. die Therapie mit Gefitinib bei diesen Patienten nachteilig ist und daher die Therapieentscheidung auf Basis eines molekulardiagnostischen Ergebnisses gefällt werden sollte (41). Dies war die erste klinische Studie, die einerseits neue Maßstäbe bei der Therapie von *NSCLC*-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen setzte und andererseits aufzeigte, dass die Therapie nur bei Nachweis der Mutation eingesetzt werden sollte. Das mediane Gesamtüberleben wurde als sekundärer Studienendpunkt erhoben. In der 2011 publizierten finalen Analyse des Overall Survival (OS) wurde kein signifikanter Unterschied beim medianen OS von Patienten mit EGFR-mutierten Tumoren in

der Gefitinibgruppe im Vergleich zur Carboplatin/Paclitaxelgruppe gezeigt, was darauf zurückzuführen ist, dass etwa 65 % der Patienten im Chemotherapiearm anschließend Gefitinib erhalten hatten (Crossover). Das mediane OS für Gefitinib betrug 18,8 Monate vs. 17,4 Monate für Carboplatin/Paclitaxel (42).

In der EURTAC-Studie wurde auch die Wirksamkeit des EGFR-TKI Erlotinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie bei der Erstlinientherapie von *NSCLC*-Patienten eines europäischen Kollektivs verglichen, in deren Tumor EGFR-aktivierende Mutationen nachgewiesen worden waren. Die Studie wurde nach einer geplanten Interimsanalyse beendet, da sich ein erheblicher Vorteil für Erlotinib gegenüber Chemotherapie zeigte (medianes PFS, 9,7 vs. 5,2 Monate bei einer objektiven Ansprechrates von 54 % vs. 10,5 %). Die vorläufigen Ergebnisse des medianen Überlebens ergaben 19,3 Monate im Erlotinibarm versus 19,5 Monate im Chemotherapiearm, durch die hohe Crossover-Rate von 76 % ist jedoch auch in dieser Studie mit einer starken Beeinflussung dieses Ergebnisses zu rechnen (43).

Diese klinischen Ergebnisse sprechen für die molekulare Charakterisierung von Tumoren, um die onkogenen Treiber zu identifizieren und darauf aufbauend hocheffektive Arzneimittel und Therapien zu entwickeln, die das Tumorwachstum durch gezielte Inhibition aufhalten können. Wie bei der unspezifischen Chemotherapie treten mit der Zeit unter Therapie mit EGFR-TKI Resistenzen auf, die in etwa der Hälfte der Fälle durch resistenzvermittelnde EGFR-Mutationen bedingt sind. In anderen Fällen scheint eine cMET-Amplifikation ursächlich zu sein. Der Mechanismus der Resistenzentwicklung ist jedoch noch nicht in seiner Gesamtheit verstanden, wiewohl bereits weitere Therapieoptionen für Situationen der erworbenen Resistenz bestehen (44).

Das Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen kann somit als eigenständige molekulare Subentität angesehen werden. Dies spiegelt sich auch in den spezifischen Charakteristika dieser Patientenpopulation wieder. 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 (45), (40).

Zielpopulation Patienten mit ALK positivem NSCLC

Das *NSCLC* der Patienten aus der Zielpopulation des Wirkstoffs Crizotinib ist durch eine andere molekulare Unterform charakterisiert. Grundsätzlich ist der molekular diagnostische Nachweis eines ALK positiven *NSCLC* die Rationale für die Therapie mit Crizotinib.

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) (46), (47), (48). Die Bruchpunkte im ALK-Gen sind weitgehend konstant, die Bruchpunkte im EML4-Gen hingegen variabel (49). Weitere Fusionspartner von ALK sind bekannt (50), (51), (52).

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 sind die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), die Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion von kodierender DNA (cDNA) sowie die Immunhistochemie (53), (54), (55). 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% (56).

Auch Patienten mit dieser molekularen Subentität des *NSCLC* weisen spezifische Patientencharakteristika auf. Sie sind in der Regel jünger (57), (58), (48), (59) und häufiger Nicht- bzw. Leichtraucher (57), (60), (53), (58) im Vergleich zur Gesamtpopulation der *NSCLC*-Patienten. Fusionen der ALK werden zu über 95 % in Adenokarzinomen identifiziert. Damit stellt sich die Frage, inwieweit sich die klinische Wirksamkeit bereits zugelassener Chemotherapien in diesem speziellen Patientenkollektiv von anderen Patienten mit Lungenkarzinom unterscheidet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten 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. Aus diesem Grund gibt es bisher nur wenige Informationen zum medianen Gesamtüberleben dieser Patienten, die nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Effektivität zugelassener Therapien bei ALK positiven *NSCLC* Patienten:

In mehreren retrospektiven Fall-Kontrollstudien mit kleiner Fallzahl wurde das molekulare Charakteristikum "ALK-positives *NSCLC*" im Hinblick auf Prognose und Ansprechen auf Standardtherapien untersucht. Yang et al. untersuchten in einer für potentielle prognostische Faktoren kontrollierten Kohorte von *NSCLC*-Patienten aller Stadien, die nie geraucht hatten, das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom ALK-Mutationsstatus des Tumors. Das progressionsfreie 5-Jahresüberleben der Patienten wurde ab dem Tag der Diagnose bis zum Wiederauftreten oder Progress des Tumors bzw. bis zum Todestag ermittelt. Das relative Risiko eines solchen Lungenkarzinom-Ereignisses war bei 22 ALK-positiven *NSCLC*-Patienten mehr als doppelt so hoch als bei 181 Patienten mit ALK-negativem Tumor ($p = 0,02$); das mediane Gesamtüberleben war in diesem Patientenkollektiv noch nicht erreicht

(61). In einer anderen asiatischen Kohorte von 116 *NSCLC*-Patienten mit malignem Pleuraerguss und vergleichbaren klinischen Charakteristika in Bezug auf Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performancestatus wurde der Therapieverlauf von 77 Patienten mit für EGFR-Mutationen nachweislich negativem Tumor mit 39 Patienten verglichen, deren Tumor ein EML4-ALK-Fusionsgen aufwies. Eine multivariate Analyse des Gesamtüberlebens ergab, dass neben dem ECOG-Performancestatus auch der Nachweis von EML4-ALK im Tumor ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben ergab (14,7 Monate im Vergleich zu 10,3 Monaten bei Patienten mit ALK negativen Tumor) (62). Takeda et al. untersuchten in einer weiteren retrospektiven Analyse einer japanischen Kohorte von 200 *NSCLC*-Patienten die klinische Wirksamkeit einer platinbasierten Erstlinientherapie (63). Die Kohorte bestand aus 18 (9 %) Patienten mit Nachweis einer ALK-Fusion bzw. 31 (15,5 %) Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGFR-Mutation im Tumor, sowie aus 151 (75,5 %) Patienten, deren Tumore für beide Merkmale negativ waren. Weder für die objektive Ansprechrates (ca. 40–45 %), noch für das progressionsfreie Überleben (medianes PFS ALK-positives *NSCLC* 6,5 Monate, EGFR-Mutation-positives *NSCLC* 6 Monate und ALK-negatives/EGFR-Mutation-negatives *NSCLC* 4,3 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (medianes OS ALK-positives *NSCLC* 15,7 Monate, EGFR-Mutation-positives *NSCLC* 24,8 Monate und ALK-negatives/EGFR-Mutation-negatives *NSCLC* 15,2 Monate) ließen sich in dieser Studie statistisch signifikante Unterschiede in den drei unterschiedlichen Patientengruppen feststellen (63).

Weitere Arbeiten fokussierten auf Patienten im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung. Insgesamt wurde ein numerisch, aber nicht statistisch signifikant niedrigerer Wert des Ansprechens von Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* auf die platinbasierte Erstlinientherapie im Vergleich zu Patienten mit ALK-negativem *NSCLC* beobachtet. In einer Analyse wurde bei 12 ALK-positiven *NSCLC*-Patienten eine objektive Ansprechrates von 25 % im Vergleich zu 35 % bei 34 Patienten mit ALK-negativem/EGFR-negativem Mutationsstatus auf Standardchemotherapie ermittelt. Allerdings konnte diese Analyse nicht für Unterschiede in den beiden Patientengruppen in Bezug auf das Alter und die Raucheranamnese adjustiert werden (58). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine andere nicht adjustierte Studie, die eine objektive Ansprechrates von 18,8 % in ALK-positiven im Vergleich zu 34,4 % in ALK-negativen *NSCLC*-Patienten ($p = 0,088$) auf eine platinbasierte Chemotherapie ermittelte (64). In einer nach Alter, Geschlecht und fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Stadium abgeglichenen Analyse wurde für Patienten mit ALK-positivem ($n = 23$) im Vergleich zu ALK-negativem ($n = 46$) *NSCLC* ein zwar statistisch nicht signifikantes, aber numerisch kürzeres Gesamtüberleben von 10,4 vs. 14,5 Monaten und einer objektiven Ansprechrates von 30 % im Vergleich zu 35,5 % ermittelt (65). Zudem wurde in allen drei Arbeiten keinerlei Ansprechen von Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* auf die Therapie mit EGFR-TKI gesehen (58), (64), (65).

In einem in Modul 4 ausführlich dargestellten indirekten retrospektiven Vergleich 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 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. Leichterstatus. Hier ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben von ALK-positiven, Crizotinib-naiven *NSCLC*-Patienten ($n = 24$) von 20 im Vergleich zu 24 Monaten bei *NSCLC*-Patienten ohne ALK-Fusion bzw. EGFR-Mutation ($n = 52$) (HR = 1,01; $p = 0,978$). Dies lässt darauf schließen, dass Patienten mit *NSCLC* aufgrund des Vorliegens einer ALK-Fusion keine bessere Prognose unter Standardchemotherapie haben (66). In derselben Arbeit wurden ALK-positive *NSCLC*-Patienten, die mit Crizotinib bzw. Standard-Zweitlinientherapie behandelt wurden, in Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben verglichen. Das Gesamtüberleben von ALK-positiven *NSCLC*-Patienten, die in 2. oder 3. Linie mit Crizotinib behandelt wurden, war im Vergleich zu Crizotinib naiven Patienten signifikant länger (medianes Gesamtüberleben Not Reached vs. 6 Monate, 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.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten ableiten, dass die molekulare Subentität ALK-positives *NSCLC* keinen günstigen prädiktiven Faktor für das Ansprechen zugelassener Chemotherapien darstellt. Für das Ansprechen auf EGFR-TKI handelt es sich sogar um einen negativen prädiktiven Faktor. Der therapeutische Bedarf in der Subgruppe des ALK-positiven *NSCLC* ist daher genauso hoch wie bei der gesamten Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom. Aufgrund der geringen Frequenz des ALK-positivem *NSCLC* basieren die vorliegenden retrospektiven Analysen zwar 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. Durch die in Modul 4 dargestellten prospektiven, vergleichenden Top-Line-Studienergebnisse der Phase-III-Studie PROFILE 1007 wird die dramatische Effektivität von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie erstmals im direkten Vergleich bestätigt.

Mit der Identifizierung der onkogenen ALK-Fusionsproteine ist nun der zweite molekular charakterisierte Tumortyp bei *NSCLC* bekannt, für den eine spezifische Therapie zugelassen wurde. Damit ist für die Zielpopulation mit einem ALK-positiven *NSCLC* erstmals eine innovative spezifische Therapie verfügbar, deren Wirksamkeit deutlich über die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten hinausgeht. Crizotinib ist der erste selektive ATP-kompetitive Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) und ihrer onkogenen Varianten. Die bislang erhobenen Daten lassen eine Effektivität erwarten, die vergleichbar ist mit der Effektivität von EGFR-TKI bei EGFR-mutierten *NSCLC*. Die Zielpopulation für Crizotinib sind grundsätzlich alle erwachsenen Patienten, die an einem ALK-positiven *NSCLC* erkrankt sind und sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (IIIB und IV) befinden. Aufgrund der in Europa erteilten Zulassung beschränkt sich die Zielpopulation in diesem Dossier auf Patienten, die bereits systemisch vorbehandelt sind. Dies trifft in Deutschland für 484

Patienten zu, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben und von einer Therapie mit Crizotinib profitieren können (siehe auch Berechnung der Zielpopulation unter Abschnitt 3.2.3).

Aufgrund der beeindruckenden vorläufigen Effektivitätsdaten wurde Crizotinib in den USA zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zugelassen, das mit einem von der FDA zugelassenen Test als ALK-positiv getestet wurde. Die Zulassung erfolgte am 26.08.2011 und ist im Gegensatz zur bisherigen Zulassung in Europa nicht auf vorbehandelte Patienten beschränkt. Die Zulassung wurde aufgrund von Interimsanalysen aus zwei einarmigen Phase II Studien im sogenannten „accelerated approval“-Verfahren erteilt.

Es ist in diesem Zusammenhang ausdrücklich hervorzuheben, dass nach der aktuellen Leitlinie zum NSCLC des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Version 2.2012, die Gabe von Crizotinib bei gesichertem ALK-positivem Lungenkarzinom in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien in der Erstlinientherapie empfohlen wird (67).

Die Europäische Kommission hat für Crizotinib eine bedingte Zulassung („conditional approval“) erteilt und somit bestätigt, dass Crizotinib geeignet ist, die bislang bestehende Versorgungslücke zu schließen. Zugleich wird 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.

Die Zulassung beruht auf Datenschnitten aus den zwei offenen einarmigen Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 vom 1. 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 (Overall Response Rate, Gesamtansprechen, patient reported outcome) und Verträglichkeit durchgeführt wurde.

Wie die durchgeführten Studien zeigen, konnte für Crizotinib in den beiden einarmigen Studien ein objektives Ansprechen bei mehr als der Hälfte der Patienten der Zielpopulation gezeigt werden. Das derzeitige mediane PFS von den ab Zweitlinie behandelten, teilweise mehrfach vorbehandelten Patienten liegt bei derzeit 9,2 Monaten (9,9 Monate einschließlich der Patienten, die Crizotinib als Erstlinientherapie erhalten hatten) in der Studie PROFILE 1001 sowie 8,5 Monaten in der Studie PROFILE 1005 und übersteigt damit die bisherige mediane Lebenserwartung von NSCLC-Patienten, die bisher bei der Zweitlinientherapie von gleichwohl molekular uncharakterisierten Patientenpopulationen beobachtet wurde. Das mediane Gesamtüberleben dieser zum Großteil mit mehr als zwei Therapielinien vorbehandelten Patientenpopulation wurde in beiden Studien noch nicht erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten liegt derzeit in den Studien 1001 bzw. 1005 bei 87,5 % bzw. 84,6 %. Die 1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 72,3 % bzw. 61,6 % (siehe Modul 4 dieses Dokuments, Tabelle 4-28). Die Gabe von Crizotinib ist mit einer

klinisch bedeutsamen Verbesserung der Krankheitssymptome und der Lebensqualität unter der Therapie verbunden.

Für die weitere Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zu den aktuell zugelassenen Standardchemotherapien Pemetrexed und Docetaxel wurden der EMA vorläufige Ergebnisse aus der noch aktiven, randomisierten Phase III Studie PROFILE 1007 in Form einer sogenannten Top-Line Summary zur Verfügung gestellt. So hatte die EMA, im Rahmen des Zulassungsverfahrens, Pfizer dazu aufgefordert, die vorläufigen Studiendaten der PROFILE 1007 Studie so zügig wie möglich zur Verfügung zu stellen (Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report). Die in der Top-Line Summary präsentierten Ergebnisse (PFS, ORR, OS, PRO, UE) wurden auf Basis des vor Studienbeginn erstellten, statistischen Analyseplans ausgewertet. Der finale Studienreport wird mit Abschluss der PROFILE 1007 Studie erwartet, d.h. für Anfang 2013. Die gemäß des statistischen Analyseplans erforderliche Anzahl an Ereignissen für die Analyse des primären Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ (PFS), erhoben durch unabhängigen, radiologischen Review bzw. Tod jeder Kausalität wurde erreicht und mit Datenschnitt am 30. März 2012 analysiert. Zwischen 5. Februar 2010 und 23. Februar 2012 wurden insgesamt 347 Patienten in diese Studie randomisiert. 173 Patienten wurden mit Crizotinib behandelt, 174 Patienten wurden mit Chemotherapie behandelt. Dabei erhielten 99 (58 %) der Patienten Pemetrexed und 72 (42 %) der Patienten Docetaxel. Die Dauer des Behandlungszyklus in jedem Arm betrug 21 Tage. Im Median wurden Patienten mit Crizotinib 10,5 Zyklen lang behandelt, bei der Chemotherapie betrug die mediane Therapiedauer 4 Zyklen.

Das primäre Ziel der Studie wurde erreicht. Es konnte gezeigt werden, dass das progressionfreie Überleben unter Crizotinibtherapie signifikant verlängert wird. Das mediane PFS betrug 7,7 Monate unter Crizotinibtherapie im Vergleich zu 3 Monaten bei Behandlung mit Chemotherapie. Die Hazard Ratio (HR) von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie beträgt 0,487 (95 % KI: 0,371-0,638), $p < 0,0001$ (einseitiger Test, basiert auf stratifiziertem Log-Rank-Test).

Als weiterer Endpunkt wurde die objektive Ansprechrates (ORR), erhoben durch unabhängigen radiologischen Review, analysiert. Durch Therapie mit Crizotinib kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der ORR von 65 % (95 % KI: 58 %, 72 %) im Vergleich zu einer objektiven Ansprechrates von 20 % (95 % KI: 14 %-26 %) unter Chemotherapie ($p < 0,0001$, zweiseitiger stratifizierter Test). Die Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert war bei Patienten unter Crizotinibtherapie ebenfalls signifikant besser ($p < 0,0001$) als bei Patienten im Chemotherapiearm. Die Zeit bis zur Verschlechterung krankheitsspezifischer Symptome (TTD) war bei Patienten unter Crizotinibtherapie im Median mit 5,6 Monaten signifikant länger als bei Patienten unter Chemotherapie mit 1,4 Monaten; das HR lag bei 0,54 (95 % KI: 0,40-0,71), $p < 0,0001$. Mit der finalen PFS Analyse war gleichzeitig die erste Interimsanalyse des medianen Gesamtüberlebens geplant. Insgesamt gingen 96 Todesfälle in die Analyse ein entsprechend 40 % der gesamten Anzahl an Todesfällen, die für die finale OS Analyse erforderlich sind. Das mediane OS betrug 20,3 Monate für Patienten, die in zuerst Crizotinib erhalten hatten und 22,8 Monate für Patienten,

die in den Chemotherapiearm randomisiert waren. Die Hazard Ratio von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie beträgt 1.021 (95 % KI: 0,677-1,540), $p = 0,5394$ (einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test). Diese Analyse erlaubt jedoch nur eine vorläufige Einschätzung aufgrund von starker Zensierung in beiden Therapiearmen. Die OS Analyse wurde zudem nicht für die potentiell verzerrenden Effekte des Crossovers von Patienten adjustiert, die nach Progress im Vergleichsarm Crizotinib im Rahmen der einarmigen Studie PROFILE 1005 erhalten konnten. 108 (62 %) dieser Patienten erhielten nach der Chemotherapie Crizotinib. Dies hat auch einen Einfluss auf den Berichtszeitraum von UE die dem Chemotherapiearm zugeordnet werden und der 28 Tage nach der letzten Chemotherapiegabe endet.

Die Darstellung der dokumentierten unerwünschten Ereignisse erfolgt rein numerisch, eine Adjustierung der Inzidenzen aufgrund der wesentlich längeren Exposition mit Crizotinib wurde nicht vorgenommen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die unter Crizotinibtherapie mit höheren Indizidenzen berichtet wurden, beinhalteten Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Ödeme und Transaminasenerhöhungen. Mit Ausnahme der Transaminasenerhöhungen wurden UE der Schweregrade 3 und 4 allerdings in beiden Therapiearmen mit vergleichbarer Inzidenz berichtet. Neutropenien wurden in Zusammenhang mit Chemotherapie häufiger berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von mehr als 2 % berichtet wurden, waren Krankheitsprogression, Pneumonie, Lungenembolie und Neutropenie. Mit Ausnahme der Neutropenien kamen diese SUEs mit höherer Inzidenz bei Crizotinibtherapie vor. Ein permanenter Therapieabbruch wegen UEs wurde bei 30 (17 %) der Patienten während der Crizotinibbehandlung und bei 23 (14 %) während der Chemotherapie erforderlich, dies wurde bei 11 (6 %) der Patienten mit Crizotinib und 17 (10 %) der Patienten mit der Chemotherapie in Verbindung gebracht. 25 (15 %) Todesfälle während des Berichtszeitraumes wurden im Crizotinibarm und 7 (4 %) im Chemotherapiearm berichtet. Davon waren 50 % (13/25 unter Crizotinibtherapie bzw. 3/7 unter Chemotherapie) auf Progression der Tumorerkrankung zurückzuführen. Von den aufgetretenen Todesfällen wurden unter Crizotinib drei Fälle als behandlungsbedingt, unter Chemotherapie ein Fall als behandlungsbedingt bewertet. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE bestätigen, dass es unter Crizotinib gehäuft zu einem Anstieg der Transaminasen kommen kann. Maßnahmen zum diesbezüglichen Risikomanagement sind in der Fachinformation genannt. Für die Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt UE ist zu berücksichtigen, dass hier ein - durch das Studiendesign bedingtes - Verzerrungspotenzial vorliegt, wodurch die Rate von UE unter Behandlung mit Crizotinib möglicherweise überschätzt wird.

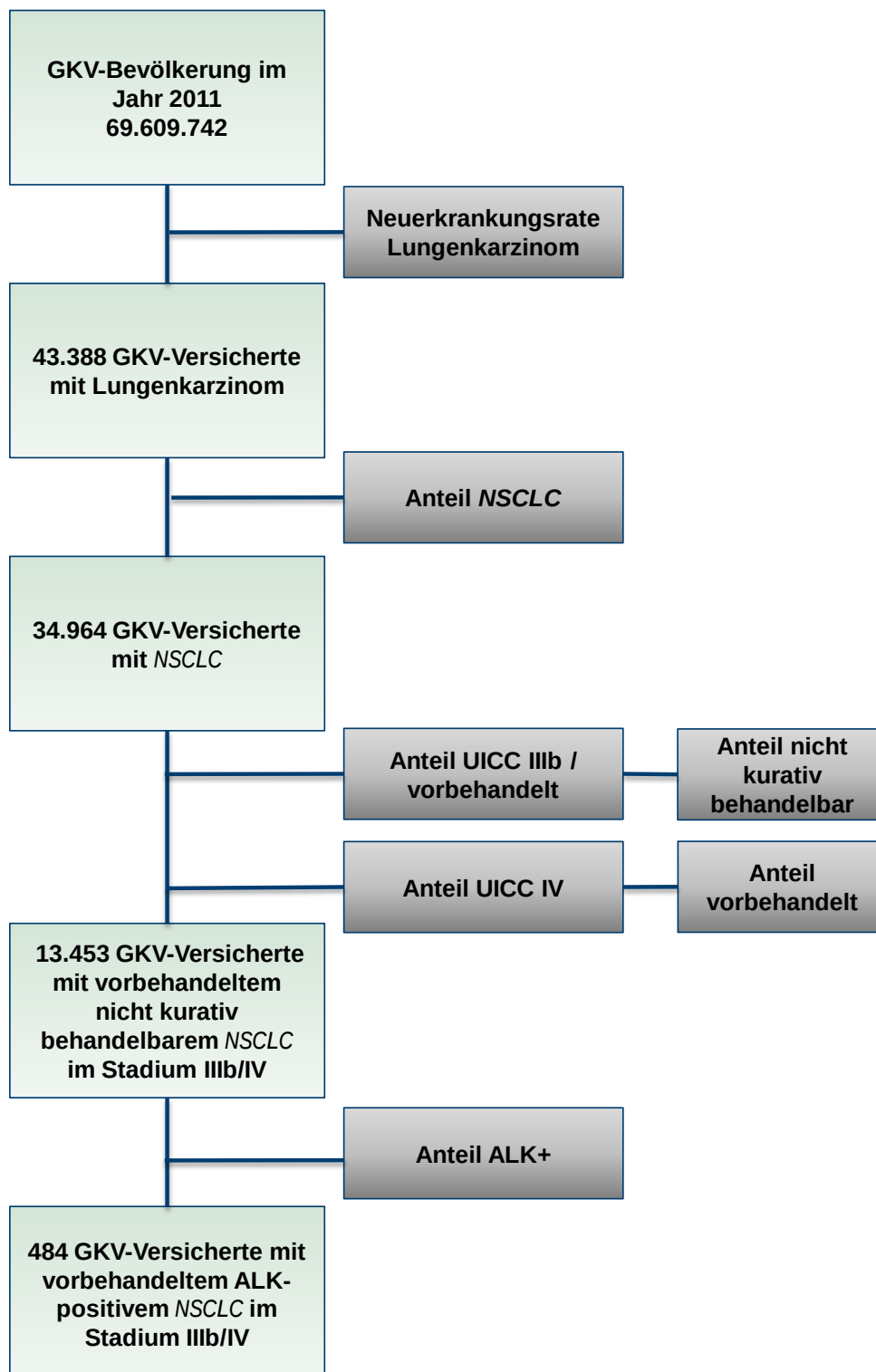
Die Daten aus dem Top-Line Summary der randomisierten Phase III Studie bestätigen die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib. Diese Daten veranlassten die EMA zu der abschließenden Einschätzung, das Nutzen-Risiko-Profil von Crizotinib für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom als günstig einzustufen und in Europa eine bedingte Zulassung vor dem Vorliegen des finalen Studienreports der PROFILE 1007 Phase III Studie zu empfehlen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Während allgemeine Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität bei Lungenkarzinom vorliegen, sind weitere epidemiologische Daten zu verschiedenen histologischen Untergruppen und genetischen Subformen des Lungenkarzinoms, zu den Krankheitsstadien bei Erstdiagnose und zur Therapie der Krebserkrankung zum Teil nicht ausreichend publiziert. Daten aus öffentlichen Registern und aus der Primärliteratur wurden bewertet, um relevante epidemiologische Ziffern für die erwachsenen Patienten der Zielpopulation mit vorbehandeltem ALK-positiven, fortgeschrittenen *NSCLC* zu identifizieren. Die nachfolgende Beschreibung der epidemiologischen Datenlage für die Zielpopulation stützt sich demnach auf unterschiedliche Quellen. Wenn keine primär erhobenen Daten zur Verfügung standen, wurden aus den vorhandenen Daten entsprechende epidemiologische Ziffern abgeleitet oder Informationen genutzt, die als Konsensentscheidung in einem Expertengremium getroffen wurden. Alle Quellen werden im Folgenden genannt und die Vorgehensweise zur Ermittlung der Datenlage wird beschrieben, so dass auch indirekt erhobene Zahlen, die die Grundlage für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation darstellen, nachvollziehbar sind (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Flußdiagramm zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation



Inzidenz von Lungenkarzinom in Deutschland

Nach der neuesten Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts, RKI, (Zentrum für Krebsregisterdaten) aus dem Jahr 2012 ist das Lungenkarzinom (klassifiziert durch ICD-10 C33 "Bösartige Neubildung der Trachea" und C34 "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge") bei Männern und Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung. Aktuelle Daten zur bundesweiten Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland liegen aus dem RKI für die Jahre 2007 und 2008 vor. Im Jahr 2007 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 33.650 und für Frauen bei 15.280, für beide Geschlechter zusammen bei 48.930. Im Jahr 2008 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 33.960 und für Frauen bei 15.570, für beide Geschlechter zusammen bei 49.530. Für das Jahr 2012 wird eine Inzidenz für Lungenkarzinom bei den Männern von 33.700 Erkrankten und bei den Frauen von 17.700 Erkrankten prognostiziert; das entspricht insgesamt 51.400 neu erkrankten Patienten im Jahr 2012 (1).

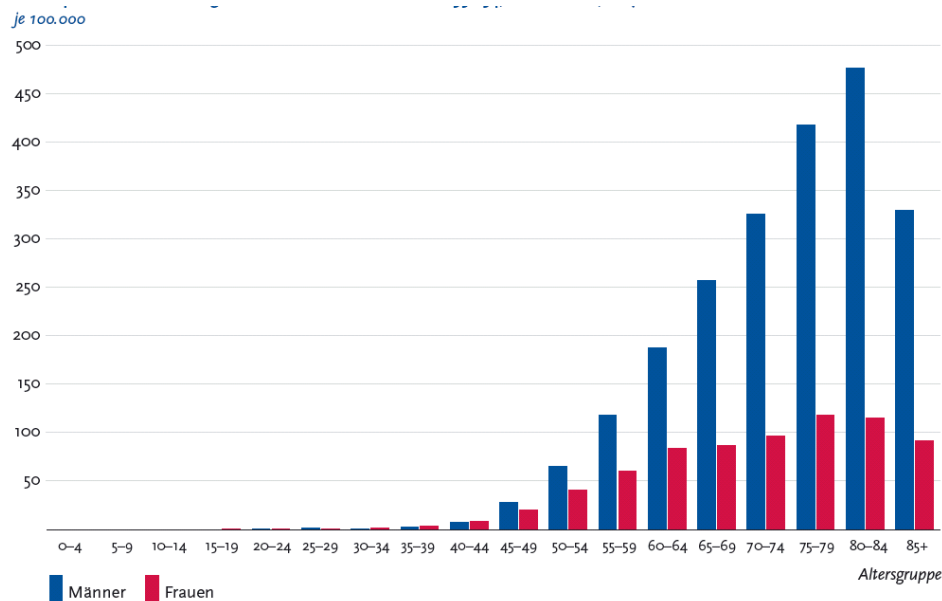
Tabelle 3-D: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34)

	Inzidenz 2007		Inzidenz 2008		Inzidenz 2012 (Prognose)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Lungenkarzinom ICD-10 C33-34	33.650	15.280	33.960	15.570	33.700	17.700
Gesamt	48.930		49.530		51.400	

Quelle: (1) Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe.

Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms liegt bei 69 Jahren für Männer und für Frauen bei 68 Jahren. Die altersspezifischen Erkrankungsraten sind in Abbildung 6 dargestellt.

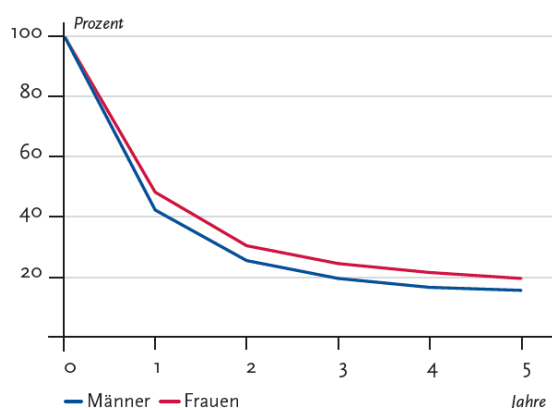
Abbildung 6: Altersspezifische Erkrankungsrate (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2007-2008



Quelle: (1) Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe.

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 wird. Obwohl die altersstandardisierte Inzidenz bei den Männern in den letzten Jahren tendenziell leicht abnahm, stieg jedoch die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland leicht an. Bei den Frauen führte die erhebliche Zunahme der altersstandardisierten Inzidenz und die demographische Entwicklung dazu, dass insgesamt die Rate der Patientinnen mit Lungenkarzinom deutlich angestiegen ist (1, 68).

Abbildung 7: Relative Überlebensraten bis 5 Jahre nach Diagnose (ICD-10 C33-34) in Deutschland, 2007-2008



Quelle: (1) Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe.

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Aktuelle Daten zur bundesweiten 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland liegen vom Robert-Koch-Institut für die Jahre 2007 und 2008 vor, eine Prognose für das Jahr 2012 wird abgegeben. 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 2007 betrug die Prävalenz bei Männern $n = 39.200$ und bei Frauen $n = 19.200$, für beide Geschlechter zusammen also $n = 58.400$. Im Jahr 2008 lag die 5-Jahres-Prävalenz für Männer bei $n = 39.500$ und für Frauen bei $n = 20.000$; für beide Geschlechter zusammen also bei $n = 59.500$. Für das Jahr 2012 wird eine 5-Jahres-Prävalenz bei den Männern von $n = 38.600$ und bei den Frauen von $n = 22.900$ prognostiziert; das entspricht insgesamt $n = 61.500$ Patienten (1).

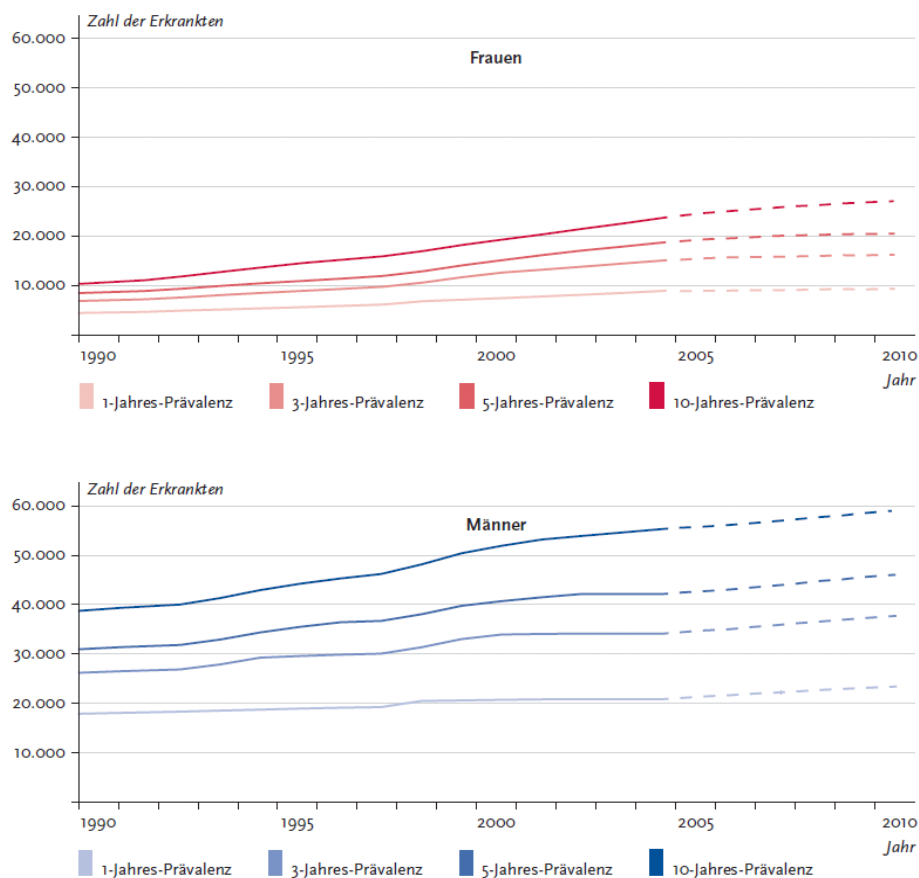
Tabelle 3-E: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34)

	5-Jahres-Prävalenz 2007		5-Jahres-Prävalenz 2008		5-Jahres-Prävalenz 2012 (Prognose)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Lungenkarzinom ICD-10 C33-34	39.200	19.200	39.500	20.000	38.600	22.900
Gesamt	58.400		59.500		61.500	

Quelle: (1) Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe.

Die Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2010 "Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010" enthält Daten zur 1-, 3-, 5-, und 10-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms, Stand 2004, getrennt nach Geschlecht (69). Die graphischen Abbildungen verdeutlichen die insgesamt zunehmende Tendenz für Männer und Frauen bei der 1-, 3-, 5-, und 10-Jahres-Prävalenz (Abbildung 8).

Abbildung 8: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzen nach Geschlecht, Deutschland 1990-2004 mit Projektion bis 2010, ICD-10 C33, 34



Quelle: (69) Robert Koch-Institut (editor). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenz zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010

Die 1-Jahres-Prävalenz wird im Jahr 2004 für Männer mit insgesamt $n = 20.800$ Erkrankten und für Frauen mit $n = 8.800$ Erkrankten angegeben. Hervorzuheben ist hierbei, dass die 1-Jahres-Prävalenz von Patienten mit Lungenkarzinom niedriger als die Anzahl der Neuerkrankungen ist, was durch die schlechte Prognose erklärt werden kann, die dazu führt, dass die meisten Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose versterben.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33, 34) stehen für die Jahre 2007 und 2008 über das Robert-Koch-Institut die aktuellsten Daten zu den rohen Erkrankungsrate je 100.000 Einwohner zur Verfügung (1). Die rohe Erkrankungsrate lag 2007 bei Männern bei 83,5 und bei Frauen bei 36,4. 2008 lag die rohe Erkrankungsrate bei den Männern bei 84,4 und bei

Frauen bei 37,2. Die Prognose für die rohe Erkrankungsrate im Jahr 2012 wird mit 84,4 bei Männern und 26,8 bei Frauen angegeben.

Auf Basis der vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten Daten wird die Inzidenz der Erkrankung für die weiteren 5 Jahre geschätzt (1). Für die Männer wurde weiterhin eine konstante Inzidenz von 84,4/100.000 Einwohner angenommen, wie sie für das Jahr 2008 bestand und auch für das Jahr 2012 prognostiziert wurde. Es ist hierbei nicht auszuschließen, dass die Inzidenzrate für das Lungenkarzinom in Deutschland bei den Männern leicht zurückgeht. Vereinfachend wurde für die Berechnung der Anzahl der Erstdiagnosen für die Jahre 2013-2017 angenommen, dass die durch das RKI angegebene Rate konstant bleibt. Für die Frauen wurden die vorliegenden Inzidenzraten des RKI für die Jahre 2008, 2009 und 2012 linear auf die kommenden 5 Jahre extrapoliert. Da in den letzten beiden Jahrzehnten die Inzidenzraten von Lungenkarzinom bei Frauen kontinuierlich anstiegen, ist eine Steigerung der Inzidenz auch für die nächsten 5 Jahre anzunehmen. Diese lineare Extrapolation stellt jedoch ebenfalls eine vereinfachte Schätzung dar, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass die angenommene Steigung zu hoch oder zu niedrig ist.

Die Berechnung der Anzahl der Neuerkrankungen in den kommenden 5 Jahren stützt sich auf die aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W1), die nach Auskunft des Statistischen Bundesamtes auch Grundlage für deren prognostischen Berechnungen waren (70).

Tabelle 3-F: 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)
2007*	33.650	83,5	15.280	36,4
2008*	33.960	84,4	15.570	37,2
2012* (Prognose RKI)	33.700	84,4	17.700	42,7
2013	33.577	84,4	18.121	43,9
2014	33.528	84,4	18.620	45,2
2015	33.474	84,4	19.117	46,5
2016	33.416	84,4	19.610	47,8
2017	33.352	84,4	20.100	49,1

* publizierte Daten zur Inzidenz nach: (1) Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe.

Anteil von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Die aktuell gültige Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2004 unterscheidet verschiedene histologische Hauptgruppen von des Lungenkarzinoms, von denen die vier wichtigsten folgende sind (71): Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige Karzinome und kleinzellige Karzinome. Unter den NSCLC werden in Abgrenzung zum kleinzelligen

Lungenkarzinom alle anderen histologisch differenzierbare Typen subsummiert, also im Wesentlichen die Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und großzelligen Karzinome (23).

Eine der Voraussetzungen, die unter anderem die Zielpopulation definieren, ist die Erkrankung der Patienten an einem *NSCLC*. In den in Deutschland verfügbaren Krebsregistern wurde recherchiert und in fünf Krebsregistern, die aus unterschiedlichen Erhebungsjahren stammen, wurden verwertbare Angaben zu der Histologie der gemeldeten Lungenkarzinome identifiziert (siehe die folgende Tabelle).

Der Anteil der registrierten *NSCLC* wurde aus diesen Daten pro Krebsregister berechnet. Dafür wurde von der Gesamtzahl aller gemeldeten Lungenkarzinome die histologische Gruppe der kleinzelligen Lungenkarzinome abgezogen. Für fünf Krebsregister wurde auf diesem Weg der Anteil der *NSCLC* bestimmt. In diesem berechneten Anteil sind auch jeweils nicht eindeutig klassifizierte histologische Lungenkarzinome, die in den verschiedenen Krebsregistern unterschiedlich bezeichnet werden, eingeschlossen ("andere spezifische/unspezifische Karzinome", "andere spezifische/unspezifische Neubildungen", "ungenau bezeichnet"). Bei Männern macht dieser Anteil 8,6 bis 14,1 %, bei Frauen 10,1 bis 15,4 % aus. Teilweise waren in den Publikationen der Krebsregister für die histologischen Subgruppen keine Absolutzahlen (n), sondern nur prozentuale Anteile angegeben; diese wurden für die nachfolgende Tabelle übernommen.

Tabelle 3-G: Anteil von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Krebsregistern

Quelle	Männer			Frauen		
	Lungenkarzinom, insgesamt (n)	<i>NSCLC</i> (n)	Anteil <i>NSCLC</i> in %	Lungenkarzinom, insgesamt (n)	<i>NSCLC</i> (n)	Anteil <i>NSCLC</i> in %
Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 (72)	11.861 (100 %)	k.A.	81,2	4.014 (100 %)	k.A.	79,5
Krebs in Rheinland-Pfalz 2008 (73)	1074	854	79,5	467	367	78,6
Krebs in Schleswig-Holstein. Band 9. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008 (74)	956	774	81,0	515	409	79,4
Krebs in Niedersachsen 2008 (75)	k.A. (100 %)	k.A.	83,6	k.A. (100 %)	k.A.	79,6
Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen. Report 2011 (Daten von 2009) (76)	5515	4539	82,3	2597	1984	76,4

Nach diesen Daten liegt der Anteil des *NSCLC* bei Männern bei ca. 79,5 bis 83,6 %. Bei Frauen beträgt der Anteil des *NSCLC* ca. 76,4 bis 79,6 %. Die Daten des Gemeinsamen Krebsregisters aus der Publikation "Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006" (72) werden aufgrund der hohen Fallzahl als die mit der größten Repräsentativität eingeschätzt, weshalb diese für die weitere Berechnung der Zielpopulation herangezogen werden (Anteil des *NSCLC* bei Männern: 81,2 %, bei Frauen 79,5 %).

Stadieneinteilung bei Diagnosestellung

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 möglich ist bzw. nicht verfolgt wird. Dies trifft grundsätzlich für Patienten im Stadium IV zu sowie für einen Teil der Patienten, die sich im Stadium IIIB befinden.

Es wurde zunächst recherchiert, wie hoch der Anteil von Patienten bei Erstdiagnose in Deutschland ist, die entsprechend der Stadieneinteilung nach UICC ein Stadium IV oder ein Stadium IIIB ohne Intention zur kurativen Therapie aufweisen. Dafür wurde wiederum nach aktuellen Primärdaten in Deutschland zur Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms bei Erstdiagnose gesucht: Drei Krebsregister in Deutschland geben Auskunft über das Erkrankungsstadium der gemeldeten Fälle mit *NSCLC* (Tabelle 3-H). Die Stadienverteilung für das Stadium III wurde allerdings in keinem der Krebsregister in die Untergruppen IIIa und IIIB aufgegliedert. In den verschiedenen Krebsregistern war jeweils der Anteil von gemeldeten Krankheitsfällen mit "unbekanntem Stadium" relativ hoch (siehe Tabelle 3-H: 25,0-49,6 %). Diese Fälle mit "unbekanntem Stadium" wurden von der Gesamtzahl der gemeldeten Fälle zu Anfang abgezogen, um zusätzliche Ungenauigkeiten zu vermeiden. Das bedeutet, dass sich die prozentualen Anteile in den Tabellen ausschließlich auf solche gemeldeten Fälle beziehen, von denen das Stadium sicher bekannt war.

Tabelle 3-H: Anteil von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Stadium III und IV

Quelle		Stadium			
		Unbekannt (%)	Insgesamt UICC-Stadium bekannt (n),	III (%)	IV (%)
				Anteil an UICC-Stadium bekannt	
Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 (Gemeinsames Krebsregister) (72)	Männer	25,8	k.A.	28,2	48,6
	Frauen	28,7	k.A.	23,8	51,6
Krebserkrankungen in Bremen 2006/2007 (77)	beide Geschlechter	49,6	2.216	18,9	67,5
Tumorregister München, Stand 30.06.2011 (2)	beide Geschlechter	25	8.021	17,4	47,0

Als repräsentativ für die Anteile der Stadieneinteilungen werden die Daten des Gemeinsamen Krebsregisters aus "Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006" (72) eingeschätzt, allerdings ist der Publikation keine Angabe der absoluten Zahlen für die UICC-Stadien zu entnehmen. Die Anzahl der Neuerkrankungen in dieser Publikation wird allerdings bei Männern und Frauen zusammen mit $n = 10.321$ Fällen angegeben. Die neueren Daten des Tumorregisters München (2) sind ebenfalls aufgrund der hohen Fallzahl als aussagekräftig einzuschätzen und untermauern die Daten des Gemeinsamen Krebsregisters aus den Jahren 2005-2006. Die Datenlage aus Bremen wird nicht weiter berücksichtigt, da die Grundpopulation gering ist und der Anteil der Patienten mit unklarem Stadium von 49,6 % hoch ist.

Die weitere Berechnung zur Ermittlung der Zahl der Patienten der Zielpopulation stützen sich auf die Daten aus dem Gemeinsamen Krebsregister für 2005/2006 (72) für das *NSCLC*. Diese Daten wurden aus verschiedenen regionalen Krebsregistern erhoben und liegen - im Vergleich mit den anderen regionalen Registern - innerhalb deren identifizierter Spannbreiten. Der Anteil von männlichen Patienten mit einem Stadium IV liegt demnach bei 48,6 % und der Anteil der weiblichen Patienten bei 51,6 %.

Aus den erhobenen Registerdaten kann keine direkte Aussage darüber abgeleitet werden, wie hoch der Anteil der Patienten in einem Stadium IIIB ist. Um diesen Anteil an Patienten zu bestimmen, wurde eine Delphi-Befragung mit zwei Runden in einem Expertengremium durchgeführt (78). Dabei wurden sechs Experten gebeten, den Anteil der vorbehandelten Patienten im Stadium III zu schätzen, die sich bereits im Stadium IIIB befinden. Bei einem Teil der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium IIIB ist eine Therapie in kurativer Absicht nicht möglich. Um den Anteil von Patienten zu schätzen, die im Stadium IIIB nicht mehr mit der Intention einer kurativen Therapie behandelt werden, die demnach also (unter Berücksichtigung weiterer Voraussetzungen) zur Zielpopulation für Crizotinib gehören, wurde eine weitere entsprechende Frage an das Expertengremium gerichtet.

Die Delphi-Befragung ergab, dass der Anteil von vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB auf 56 % (arithmetischer Mittelwert) geschätzt wird. Bei dieser Frage haben in der ersten und zweiten Delphi-Runde 4 von 6 Experten geantwortet; die Spannweite der Angaben lag zwischen einem Minimum von 50 % und einem Maximum von 65 %.

Das Ergebnis der Delphi-Befragung hinsichtlich des Anteil von vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB, die keine kurative Therapie mehr erhalten, lag bei 85 % (arithmetischer Mittelwert). Bei dieser Frage haben in der ersten und zweiten Delphi-Runde 4 von 6 Experten des Gremiums geantwortet; die Spannweite der Angaben lag zwischen 80 % (Minimum) und 90 % (Maximum). Auf Grundlage der Registerdaten des Gemeinsamen Krebsregisters für 2005/2006 (72) für das Stadium III bei *NSCLC* und den Expertenschätzungen wird der prozentuale Anteil der vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB ohne kurativen Therapieansatz abgeleitet.

Tabelle 3-I: Anteil der vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB bei denen eine Therapie mit kurativer Intention nicht mehr verfolgt wird

		Stadium	Expertenschätzung		Errechneter Anteil
Quelle		III (%)	Anteil vorbehandelter Patienten in IIIB	Anteil IIIB nicht-kurativer Therapieansatz	Registerdaten und Expertenschätzung
Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 (Gemeinsames Krebsregister) (72)	Männer	28,2	56 %	85 %	13,4 %
	Frauen	23,8	56 %	85 %	11,3 %

Vorbehandelte Patienten mit NSCLC

In der aktuell gültigen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom (19) 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 reduziertem Allgemeinzustand oder einer Kontraindikation für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie wird eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum empfohlen. Tyrosinkinaseinhibitoren (Gefitinib, Erlotinib) sind 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.

Die Voraussetzung für eine Behandlung mit Crizotinib ist eine medikamentöse Vorbehandlung mit einer anderen systemischen Therapie (Erstlinientherapie). Es erfolgte eine Datenrecherche zum Therapiestatus der Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium IV, um die Anzahl der Patienten, die die Zielpopulation bilden, nachfolgend abschätzen zu können.

Im Abschnitt zuvor wurde bereits der Anteil der vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB ohne kurativen Therapieansatz abgeleitet. In der o. g. Delphi-Befragung war nach dem Anteil der vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB ohne kurative Therapieoption gefragt worden.

Die Publikation "Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006" des Gemeinsamen Krebsregisters (72) gibt an, dass bei NSCLC im UICC-Stadium IV 51,7 % der Patienten eine Chemotherapie erhielten. "Sonstige Therapien", die nicht näher benannt werden, machen im

Stadium IV 16,8 % aus, "Keine Therapie angegeben oder durchgeführt" wurde in 19,4 % angegeben. Unklar ist, welche Maßnahmen sich unter "Sonstige Therapien" verbergen, die immerhin bei bis zu 16,8 % der Patienten angegeben wurden. Anzumerken ist zudem, dass diese Daten aus den Jahren 2005/2006 möglicherweise nicht den aktuellen Stand zu den therapeutischen Optionen widerspiegeln. Publierte Daten aus "Krebs in Schleswig-Holstein. Band 9. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008" (74) zeigen für das Lungenkarzinom allgemein ohne weitere histologische und stadienspezifische Einteilung, dass 66,5 % der Männer und 62,2 % der Frauen eine Chemotherapie erhielten. 0,4 % der Männer erhielten eine Immuntherapie. "Sonstige Therapien" werden bei Männern mit 2,2 % und bei Frauen mit 3,8% angegeben. "Keine Therapie angegeben oder durchgeführt" ist bei Männern mit 11,7 % und bei Frauen mit 12,1 % angegeben. Aus den Krebsregistern ist zu der Fragestellung, wie viele Patienten eine Zweitlinientherapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erhalten, keine genauen Angaben zu erhalten.

In einer Studie von Zietemann und Duell (79) wurden Daten zum Behandlungsregime und zum Outcome von Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC* (85 % Stadium IV, 15 % Stadium IIIB "wet") in den Jahren 2003-2007 erhoben. In einem Patientenkollektiv von insgesamt $n = 416$ Patienten erhielten 405 Patienten eine systemische Erstlinientherapie. Eine Zweitlinientherapie wurde bei 52 % dieser Patienten durchgeführt. Vor einer Zweitlinientherapie verstarben 31 % der Patienten und bei 17 % war eine Nachbeobachtung ("Follow-up") nicht möglich, weshalb hier keine weiteren Informationen vorliegen.

Nach Publikation von Zietemann und Duell (79) wird davon ausgegangen, dass ca. 52 % der Patienten mit einem fortgeschrittenen *NSCLC* im Stadium IV eine Zweitlinientherapie nach vorheriger systemischer Vorbehandlung erhalten. Dieser Prozentsatz wird für die Berechnung der Zielpopulation für Patienten im Stadium IV herangezogen.

Die Subgruppe ALK-positiver Patienten

Die Zielpopulation wird des Weiteren dadurch charakterisiert, dass das *NSCLC* nach der Durchführung einer molekular(zyto)genetischen Analyse als ALK-positiv identifiziert ist. Bei dieser Subgruppe wird mittels genetischer Methoden am Tumorgewebe ein Fusionsprotein unter der Beteiligung der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) nachgewiesen.

Durch eine Literaturrecherche wurden relevante Publikationen identifiziert, die über den Anteil von ALK-positiven *NSCLC* berichten. Diese Publikationen wurden hinsichtlich ihrer Datenlage bewertet. Publikationen, die über eine ALK-Testung an einem bereits vorselektierten Probenpool ("enriched population") berichteten, wurden im Folgenden nicht berücksichtigt, da hier a priori eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von ALK-positivem Tumorgewebe bestand. Für die Berechnungen wurde ausschließlich Literatur herangezogen, in der das *NSCLC*-Kollektiv als nicht vorselektiert bewertet wurde. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die Publikationen in ihrer Zielsetzung unterschiedlich und die Publikationstypen der eingeschlossenen Literatur nicht homogen waren. Aus diesen Gründen bestehen Limitationen in der nachfolgenden Betrachtung der extrahierten Daten, die trotzdem die am besten verfügbare Schätzung darstellen dürfte.

Die prozentualen Anteile der ALK-positiven *NSCLC* wurden aus 18 Publikationen extrahiert. Der Anteil von ALK-positivem *NSCLC* liegt je nach Studie zwischen 1,6-13,5 %. Der daraus auf Basis der Studiengröße gewichtete Mittelwert der Prävalenz liegt bei 3,6 %. Bei dieser Betrachtung wurde die ethnische Herkunft der Patienten nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-J: Anteil (gesamt) der ALK-positiven *NSCLC*

Publikation	<i>NSCLC</i> (n)	ALK-positiv (n)	Anteil ALK-positiv (%)
Bergethon et al. 2012 (57)	1073	31	2,9
Boland et al. 2009 (54)	335	6	1,8
Inamura et al. 2008 (80)	200	5	2,5
Kim et al. 2011 (52)	453	19	4,2
Koivunen et al. 2008 (60)	305	8	2,6
Martelli et al. 2009 (81)	120	9	7,5
Paik et al. 2011 (53)	453	19	4,2
Perner et al. 2008 (47)	603	16	2,7
Rikova et al. 2011 (82)	137	6	4,4
Sakairi et al. 2010 (59)	109	7	6,4
Shaw et al. 2009 (58)	141	19	13,5
Shinmura et al. 2008 (83)	77	2	2,6
Soda et al. 2007 (46)	75	5	6,7
Takahashi et al. 2010 (84)	313	5	1,6
Takeuchi et al. 2008 (85)	343	11	3,2
Takeuchi et al. 2012 (86)	1485	44	3,0
Wong et al. 2009 (48)	266	13	4,9
Zhang et al. 2010 (55)	103	12	11,7

Desweiteren wurden die Daten aus den Publikationen nach der ethnischen Herkunft (Asiaten versus Nicht-Asiaten) betrachtet. Die prozentualen Anteile der ALK-positiven *NSCLC* für asiatische und nicht-asiatische Kollektive wurden aus den Publikationen extrahiert.

Der Anteil von ALK-positivem *NSCLC* liegt im asiatischen Kollektiv zwischen 0-11,7 %. Der daraus anhand der Studiengröße gewichtete Mittelwert der Prävalenz liegt bei Asiaten bei 3,7 %.

Tabelle 3-K: Anteil der ALK-positiven *NSCLC* (Asiaten)

Publikation	<i>NSCLC</i> (n)	ALK-positiv (n)	Anteil ALK-positiv (%)
Bergethon et al. 2012 (57)	45	2	4,4
Inamura et al. 2008 (80)	200	5	2,5
Kim et al. 2011 (52)	453	19	4,2
Koivunen et al. 2008 (60)	167	6	3,6
Paik et al. 2011 (53)	453	19	4,2
Rikova et al. 2011 (82)	137	6	4,4
Sakairi et al. 2010 (59)	109	7	6,4

Publikation	NSCLC (n)	ALK-positiv (n)	Anteil ALK-positiv (%)
Shaw et al. 2009 (58)	9	0	0
Shinmura et al. 2008 (83)	77	2	2,6
Soda et al. 2007 (46)	75	5	6,7
Takahashi et al. 2010 (84)	313	5	1,6
Takeuchi et al. 2008 (85)	343	11	3,2
Takeuchi et al. 2012 (86)	1485	44	3,0
Wong et al. 2009 (48)	266	13	4,9
Zhang et al. 2010 (55)	103	12	11,7

Der Anteil von ALK-positivem NSCLC liegt im nicht-asiatischen Kollektiv zwischen 1,5-14,4 %. Der daraus an der Studiengröße gewichtete Mittelwert der Prävalenz liegt bei Nicht-Asiaten bei 3,1 %.

Tabelle 3-L: Anteil der ALK-positiven NSCLC (Nicht-Asiaten)

Publikation	NSCLC (n)	ALK-positiv (n)	Anteil ALK-positiv (%)
Bergethon et al. 2012 (57)	942	18	1,9
B Boland et al. 2009 (54)	335	6	1,8
Koivunen et al. 2008 (60)	136	2	1,5
Martelli et al. 2009 (81)	120	9	7,5
Perner et al. 2008 (47)	603	16	2,7
Shaw et al. 2009 (58)	132	19	14,4

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Crizotinib (XALKORI®)	484

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die oben genannten Ausführungen stellen die Grundlage für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation dar. Es wird davon ausgegangen, dass diese Datenbasis auch für die Bevölkerung in der GKV Gültigkeit hat. Es ist anzumerken, dass aufgrund der vorhandenen Datengrundlage und mehrerer Zwischenschritte in der Berechnung der

Zielpopulation es sich nur um eine Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation handeln kann.

Die Zielpopulation wird folgendermaßen bestimmt:

1. Die GKV-Bevölkerung im Jahr 2011 wird als Bezugsgröße herangezogen.

Nach der Mitgliederstatistik KM6 sind dies $n = 32.767.662$ männliche Versicherte, $n = 36.842.080$ weibliche Versicherte, insgesamt $n = 69.609.742$ Versicherte (www.gbe-bund.de).

2. Die Neuerkrankungsrate für Lungenkarzinom in Deutschland wird auf die GKV-Versicherten übertragen.

Es wird hierbei die rohe Neuerkrankungsrate herangezogen, die durch das Robert-Koch-Institut für das Jahr 2012 prognostiziert wurde: für Männer 84,4/100.000, für Frauen 42,7/100.000. Daraus folgt, dass $n = 27.656$ Männer und $n = 15.732$ Frauen, also insgesamt $n = 43.388$ GKV-Versicherte mit Lungenkarzinom diagnostiziert werden.

3. Es wird nur der Anteil der Patienten mit NSCLC für die Berechnung herangezogen.

Die Daten des Gemeinsamen Krebsregisters aus "Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006" (72) werden hierfür als Grundlage verwendet (Anteil des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Männern: 81,2 %, bei Frauen 79,5 %), so dass dies für $n = 22.457$ Männer und für $n = 12.507$ Frauen, also insgesamt für $n = 34.964$ Patienten in der GKV-Bevölkerung zutrifft.

4. Es erfolgt eine Eingrenzung auf Patienten mit vorbehandeltem NSCLC im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (IIIB ohne kurativen Therapieansatz und IV)

4.a Stadium IIIB ohne kurativen Therapieansatz

Die Basis für diese Eingrenzung bilden die Daten des Gemeinsamen Krebsregisters aus "Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006" (72), aus denen ein prozentualer Anteil für Männer von 28,2 % und für Frauen von 23,8 % für ein Krankheitsstadium III extrahiert wurde. Durch Expertenschätzung (78) ergaben sich folgende Werte für die Anteile der vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB ohne kurativen Therapieansatz: 13,4 % für Männer und 11,3 % für Frauen. Daraus errechnen sich auf Basis der Daten unter Punkt 3: $n = 3.009$ männliche Patienten und $n = 1.413$ weibliche Patienten, also insgesamt $n = 4.422$ Patienten.

4.b Stadium IV

Die Basis für diese Eingrenzung bilden die Daten des Gemeinsamen Krebsregisters aus "Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006" (72), aus denen ein prozentualer Anteil für Männer von 48,6 % und für Frauen von 51,6 % für ein Krankheitsstadium IV extrahiert wurde. Unter Berücksichtigung der bisher errechneten Anzahl von

Patienten ergeben sich demnach $n = 10.914$ Männer und $n = 4.653$ Frauen, also insgesamt $n = 17.367$ Patienten, die pro Jahr mit einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung im Stadium IV neu diagnostiziert werden. Nach der Publikation von Zietemann und Duell (79) wird angenommen, dass davon ca. 52 % der Patienten eine Zweitlinientherapie nach vorheriger systemischer Vorbehandlung erhalten. Daraus errechnen sich auf Basis der Daten unter Punkt 3: $n = 5.675$ männliche Patienten und $n = 3.356$ weibliche Patienten, also insgesamt $n = 9.031$ Patienten

4.c Summe der vorbehandelten Patienten im Stadium IIIB ohne kurativen Therapieansatz und Stadium IV

Es ergibt sich unter Addition der Untergruppen aus 4.a und 4.b eine Patientenanzahl von $n = 13.453$ Patienten.

5. Abgegrenzt wird im Weiteren der Anteil der molekularen Subgruppe der "ALK-positiven" nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome.

Hierzu wurde internationale Literatur ausgewertet und unter Einbeziehung von 18 Publikationen einen Anteil von ALK-positiven Tumoren ermittelt, der bei 3,6 % liegt (Konfidenzintervall von 1,6-13,5 %). Wird dieser Prozentsatz auf den zuvor geschätzten Patientenpool ($n = 13.453$ Patienten) übertragen, so ergibt sich eine Anzahl von $n = 484$ Patienten.

Hieraus resultiert nach den Berechnungen aus den Schritten 1-5 die in Tabelle 3-1 angegebene Zielpopulation von 484 Patienten.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-2: 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®)	Zielpopulation gesamt (Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom)	Erheblich	484

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus den Berechnungen, für die Inzidenz- und Prävalenzdaten herangezogen wurden; diese sind in Abschnitt 3.2.3 ausführlich erläutert.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Um Informationen zur Erkrankung und zur Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) sowie des therapeutischen Bedarfs (3.2.2) zu erhalten, wurden unterschiedliche Recherchestrategien verfolgt. Informationen, die aus allgemein anerkannten Quellen stammten, z.B. der World Health Organisation (WHO, www.who.int) oder des Robert-Koch-Instituts (RKI, www.rki.de), wurden hierzu verwendet. Zu gezielten Fragestellungen erfolgte eine Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank Pubmed (www.pubmed.gov). Zudem wurde Literatur hinzugezogen, die dem pharmazeutischen Unternehmer zu den Fragestellungen bekannt war. In der Regel wurde Volltextliteratur herangezogen, die in "Peer Reviewed"-Journalen publiziert waren. Für den Abschnitt 3.2.1 wurde teilweise Lehrbuchwissen verwendet. Desweiteren wurde auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen nach aktuell gültigen Leitlinien zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom recherchiert, die zur weiteren Bearbeitung hilfreich waren. Da eine aktuell gültige nationale S3-Leitlinie "Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms" der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2010 existierte, wurde diese als Grundlage u.a. für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 oftmals herangezogen.

Für die epidemiologische Aufarbeitung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.3) wurde eine systematische Literatursuche zur Inzidenz und Prävalenz von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in Deutschland in PubMed (185 Treffer) und EMBASE (20 Treffer) (über

OvidSP am 01.03.2012) durchgeführt. Die beiden Datenbanken wurden mit einer individuell angepassten Suchstrategie für das *NSCLC* und einer Verknüpfung mit epidemiologischen Suchbegriffen für Inzidenz, Prävalenz und Häufigkeiten durchsucht. Die Suche wurde durch eine AND-Verknüpfung mit Begriffen für unterschiedliche epidemiologische Studientypen ergänzt. Zudem wurde fokussiert für Publikationen in Deutschland gesucht. Die Suche wurde abschließend auf "humans" sowie den Zeitraum der letzten 15 Jahre beschränkt. Nachfolgend ist der Suchstring aufgeführt; über die Boolesche Kombination "AND" wurden die einzelnen Suchen und die Filter miteinander kombiniert.

Suche in PubMed

Indikation: carcinoma, non-small-cell-lung[MeSH Terms] OR "non small cell lung carcinoma"[tiab] OR "non small cell lung cancer"[tiab] OR "NSCLC"[tiab]

Outcome: incidence[mesh] OR inciden*[tiab] OR prevalence[mesh] OR prevalen*[tiab] OR epidemiology[subheading] OR epidemiolog*[tiab] OR frequency[tiab] OR occurrence[tiab]

Studientyp: Prospective Studies[Mesh] OR (prospective [tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])) OR Retrospective Studies[Mesh] OR (retrospective[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])) OR Longitudinal Studies[Mesh] OR (longitudinal[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])) OR Follow-Up Studies[Mesh] OR (follow-up[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])) OR Cohort Studies[Mesh] OR (cohort [tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])) OR Cross-Sectional Studies[Mesh] OR cross-sectional[tiab] OR Registries[Mesh] OR (regist*[tiab] and (data [tiab] or analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab])) OR observational[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]) OR observational[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]) OR population[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])

Land: German*

Limits: ("humans"[MeSH Terms] AND ("1997/03/01"[PDAT] : "2012/03/01"[PDAT]))

Suche in EMBASE

Indikation: lung non small cell cancer/ OR "non small cell lung carcinoma".mp OR "non small cell lung cancer".mp OR "NSCLC".mp

Outcome: incidence.mp OR prevalence.mp OR epidemiolog*.mp OR cancer epidemiology/ OR frequency.mp OR occurrence.mp

Studientyp: (prospective stud* OR prospective analys*).mp OR (retrospective stud* or retrospective analys*).mp OR (Longitudinal stud* or Longitudinal analys*).mp OR (follow-up stud* OR follow-up analys*).mp OR (cohort stud* OR cohort analys*).mp OR (cross-sectional stud* OR cross-sectional analys*).mp OR disease registry/ OR (regist* and (data or analys* or stud*)).mp OR (observational stud* or observational analys*).mp OR population research/ or (population and (stud* or analys*)).mp

Land: German*.mp

Limits: limit 18 to (human and yr="1997 -Current")

Zusätzlich erfolgte eine Handsuche über das Internet (Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Krebsregister der Länder, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsches Krebsforschungszentrum). Weitere 15 Veröffentlichungen wurden hierüber gefunden, sodass insgesamt (nach Entfernung von Duplikaten) 211 publizierte Abstracts bzw. Daten in einem ersten Filter von zwei unabhängigen Reviewern durch Sichtung von Titel und Abstract auf die Relevanz hinsichtlich der Fragestellung geprüft wurden. Zuvor wurden entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

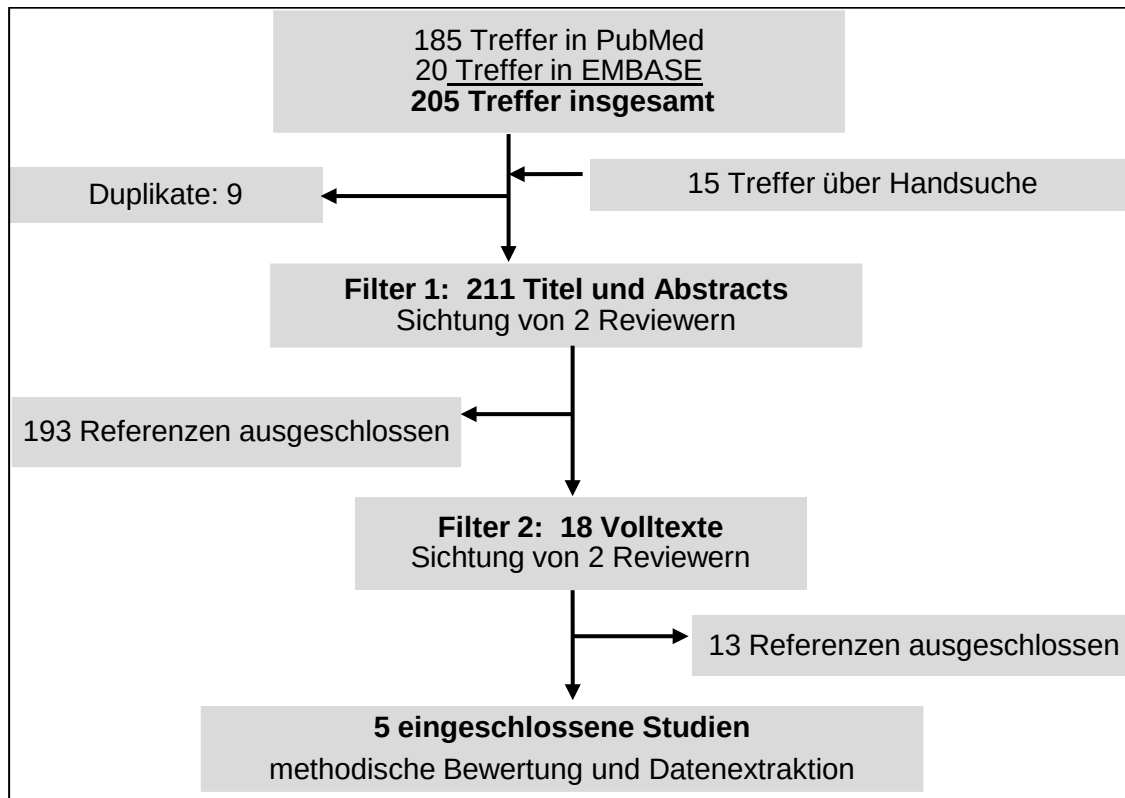
- Andere Indikation als Lungenkarzinom
- Keine Prävalenz- oder Inzidenzangaben
- Prävalenz oder Inzidenz des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nur für bestimmte Subpopulationen
- Prävalenz oder Inzidenz in speziellem Setting
- Falscher Studientyp, d.h. keine epidemiologische Studie, kein systematischer Review, keine Meta-Analyse, keine Primärdaten
- Publikation als in einer anderen als westeuropäischer Sprache
- Studienzeitraum liegt mehr als 15 Jahre zurück

Nach dieser Selektion wurden 18 Publikationen als potentiell relevant erachtet, weshalb von diesen eine Volltextbewertung erfolgte, wiederum durch zwei Reviewer unter Berücksichtigung definierter Ein- und Ausschlusskriterien:

- Keine verwertbaren Prävalenz- oder Inzidenzangaben
- Prävalenz oder Inzidenz in speziellem Setting
- Prävalenz oder Inzidenz für andere Erkrankungen
- Falscher Studientyp
- Mehrfachpublikation

Es wurden abschließend 5 Publikationen bzw. publizierte Daten aus Krebsregistern identifiziert, die Daten zur Inzidenz und Prävalenz von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Deutschland liefern konnten (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Flussdiagramm zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Inzidenz und Prävalenz von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom



Hinsichtlich der folgenden Fragestellungen wurden desweiteren umfangreiche, nicht systematische Literaturrecherchen u.a. unter Einbezug der Literaturdatenbank PubMed und der nationalen Krebsregister in Deutschland durchgeführt:

- Tumorstadieneinteilung bei Erstdiagnose von (nicht-kleinzelligem) Lungenkarzinom
- Anteil der vorbehandelten Patienten mit (nicht-kleinzelligem) Lungenkarzinom
- Anteil der Patienten mit ALK-positivem *NSCLC*
- Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC* und Allgemeinzustandseinteilung nach ECOG-Status.

In den jeweiligen Berechnungsschritten für die Bestimmung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 wurden die jeweils relevanten Publikationen zitiert bzw. auf andere Quellen der Informationsbeschaffung verwiesen.

Für einige Fragestellungen, die auf Basis der verfügbaren Literatur und Registerdaten nicht ausreichend recherchiert werden konnten, wurde die Expertise eines Expertengremiums im Rahmen einer Delphi-Befragung als Basis für eine Berechnung der Zielpopulation herangezogen; dies wurde jeweils vermerkt (78). Zur Beantwortung folgender Fragen wurde die Delphi-Befragung durchgeführt:

- 1) Welcher Anteil vorbehandelter *NSCLC*-Patienten im Stadium III (gemäß UICC 2010) befindet sich im Stadium IIIB?
- 2) Welcher Anteil vorbehandelter *NSCLC*-Patienten im Stadium IIIB (gemäß UICC 2010) kann nicht mehr in kurativer Intention behandelt werden?

Die Antworten wurden jeweils als prozentuale Schätzungen (ganze Zahlen) ohne Spannen angegeben.

Dabei wurden sechs Experten für zwei Delphi-Runden angeschrieben. Die Experten hatten pro Delphi-Runde 6 Tage Zeit für ihre Antwort. Allen sechs Experten wurden in der zweiten Runde (arithmetische) Mittelwerte, Minimum und Maximum aller Schätzwerte mitgeteilt. Die gesamte Befragung wurde per E-Mail durchgeführt mit der Möglichkeit, den Fragebögen elektronisch auszufüllen und ebenfalls per E-Mail oder ausgedruckt per Fax zurück zu senden. Zum angegebenen Einsendeschluss wurde jeweils eine Erinnerungsmail mit einer kurzen Antwortfristverlängerung an diejenigen Experten versendet, von denen bisher keine Antwort eingegangen war. Die Antworten wurden anonym behandelt und eine Zuordnung von Fragebogen zu Experten war dem Mitarbeiter, der die Auswertung durchführte, nicht möglich. An der ersten Runde der Delphi-Befragung nahmen 4 von 6 Experten teil; an der zweiten Runde 4 von 6 Experten.

Um den Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren unter den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen zu bestimmen, wurde eine Recherche in Medline nach internationaler Literatur zu dieser Fragestellung durchgeführt. Zudem wurden vom pharmazeutischen Hersteller bekannte themenspezifische Literatur zur Beantwortung dieser Fragestellung herangezogen. Berücksichtigung fanden nur Volltextpublikationen, die in internationalen Journalen veröffentlicht wurden. Abstracts oder Daten aus Vorträgen wurden nicht herangezogen. Ebenfalls wurden Publikationen, die eine ALK-Testung an einem bereits vorselektierten Probenpool ("enriched population") vornahmen, ausgeschlossen, da hier à priori eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von ALK-positiven Tumorgewebe bestand. Über die identifizierte Volltextliteratur und der extrahierten Daten wurde der an der Studiengröße gewichtete Mittelwert der Prävalenz von ALK-positivem *NSCLC* berechnet. Angemerkt sei hierbei, dass die Publikationen in ihrer Zielsetzung unterschiedlich und die Publikationstypen der eingeschlossenen Literatur nicht homogen waren. Die Berechnungen aus diesen Daten sind somit als eingeschränkt zu betrachten, dienen jedoch als orientierende Schätzung.

Zur Darstellung des therapeutischen Bedarfs (3.2.2) sowie der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (3.2.4) wurden Ergebnisse der Studien

berücksichtigt, die den Nutzen und Zusatznutzen von Crizotinib untersuchen und in Modul 4 ausführlich dargestellt sind.

Zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 wurde die Mitgliederanzahl der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2011 verwendet, die als öffentliche Statistik KM6 des Bundesministeriums für Gesundheit zugänglich ist.

Zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, die in den folgenden 5 Jahren neu an einem Lungenkarzinom erkranken (Tabelle 3-G), wurde auf die veröffentlichten Daten zur Inzidenz des Robert-Koch-Instituts und auf die aktuellen Bevölkerungsvorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante 1-W1) zurückgegriffen. Für die Frauen wird die Prognose der Neuerkrankungen für 2012-2017 unter Verwendung der vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten Inzidenzdaten für 2008, 2009 und 2012 errechnet, indem eine lineare Steigerung der Inzidenz angenommen wird. Über diese linearen Steigerungsraten, die mit dem Programm Excel berechnet wurden, erfolgte die Berechnung der absoluten Anzahl der Erstdiagnosen für die Jahre 2013-2017. Für die Männer wurde weiterhin eine konstante Inzidenz von 84,4/100.000 Einwohner angenommen, wie sie für das Jahr 2008 bestand und auch für das Jahr 2012 prognostiziert wurde.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., editors; 2012 [cited 2012 Apr 02]. Available from: http://www.rki.de/cln_109/nn_199884/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/kid2012,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2012.pdf.
2. Tumorregister München. Überleben C33, C34: Bronchialkarzinom. Datenbankstand: 19.04.2011. 2011 [updated 2011 Jun 29; cited 2012 May 02]; Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C3334G.pdf.
3. 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 Mar 15;91(6):876-87.
4. Nowak D, Huber RM. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung. *MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München*; 2009. p. 235-54.
5. World Health Organization. Air Quality Guidelines. Global Update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006.
6. Kvale PA. Chronic Cough Due to Lung Tumors: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):147S-53S.

7. 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.
8. Huhmann M, Camporeale J. Supportive Care in Lung Cancer: Clinical Update. Semin Oncol Nurs. 2012;28(2):e1-10.
9. McCannon J, Temel J. Comprehensive Management of Respiratory Symptoms in Patients with Advanced Lung Cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.
10. Joyce M, Schwartz S, Huhmann M. Supportive Care in Lung Ccancer. Semin Oncol Nurs. 2008;24(1):57-67.
11. Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, Lertzman M, Clement K. Dyspnea in Cancer Patients: Prevalence and Associated Ffactors. J Pain Symptom Manage. 2001;21(2):95-102.
12. Potter J, Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. Lung Cancer. 2004;43(3):247-57.
13. 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.
14. 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.
15. Cooley ME. Symptoms in Adults with Lung Cancer. A Systematic Research Review. J Pain Symptom Manage. 2000;19(2):137-53.
16. 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.
17. Ripamonti C, Fusco F. Respiratory problems in advanced cancer. Support Care Cancer. 2002;10(3):204-16.
18. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. Semin Oncol. 2004 Dec;31(6 Suppl 11):16-20.
19. 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.
20. Heigener DF, Deppermann KM, Sebastian M, Reck M. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aktueller Algorithmus. Onkologie. 2011;17:679-83.
21. 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.
22. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1367-80.
23. American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2012 [updated 2012 Feb 17; cited 2012 May 02]; Available from: <http://www.cancer.org/Cancer/LungCancer-Non-SmallCell/OverviewGuide/lung-cancer-non-small-cell-overview-what-is-cancer>.
24. WHO. WHO histological classification of tumours of the lung. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press 2004. p. 10.

25. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*. 2004;59(10):828-36.
26. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521-9.
27. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):247-55.
28. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-40.
29. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1804-9.
30. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103.
31. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589-97.
32. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *Oncologist*. 2009;14(3):253-63.
33. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123-32.
34. Weinstein IB, Joe A. Oncogene Addiction. *Cancer Res*. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
35. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32):525-31.
36. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):175-80.
37. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012.
38. 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)2011: Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18_suppl/CRA7506?sid=76f3d82a-6bc1-4523-a51d-975524c75fc9.
39. Horn L, Pao W. *EML4-ALK*: Honing In on a New Target in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4232-5.

40. Webb JD, Simon MC. Novel insights into the molecular origins and treatment of lung cancer. *Cell Cycle*. 2010;9(20):4098-105.
41. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
42. Fukuoka M, Wu Y, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866-74.
43. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
44. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005;2(3):e73.
45. 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.
46. 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 Aug 2;448(7153):561-6.
47. 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.
48. 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.
49. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Janne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2010 Jul;46(10):1773-80.
50. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncoprotein identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 May 1;15(9):3143-9.
51. Jung Y, Kim P, Keum J, Kim SN, Choi YS, Do IG, et al. Discovery of ALK-PTPN3 Gene Fusion from Human Non-Small Cell Lung Carcinoma Cell Line Using Next Generation RNA Sequencing. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51(6):590-7.
52. Kim H, Yoo SB, Choe JY, Paik JH, Xu X, Nitta H, et al. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of ALK protein expression. *J Thorac Oncol*. 2011 Aug;6(8):1359-66.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. 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.
57. 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 Jan 3 [Epub ahead of print].
58. 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.
59. 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 Oct 15;16(20):4938-45.
60. 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.
61. Yang P, Kulig K, Boland JM, Erickson-Johnson MR, Oliveira AM, Wampfler J, et al. Worse Disease-Free Survival in Never-Smokers with *ALK*+ Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):90-7.
62. Wu SG, Kuo YW, Chang YL, Shih JY, Chen YH, Tsai MF, et al. *EML4-ALK* Translocation Predicts Better Outcome in Lung Adenocarcinoma Patients with Wild-Type *EGFR*. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):98-104.
63. Takeda M, Okamoto I, Sakai K, Kawakami H, Nishio K, Nakagawa K. Clinical outcome for *EML4-ALK*-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012.
64. Koh Y, Kim D-W, Kim TM, Lee S-H, Jeon YK, Chung DH, et al. Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Pulmonary Adenocarcinoma. Suggestion for an Effective Screening Strategy for These Tumors. *J Thorac Oncol*. 2011;6(5):905-12.
65. Lee J-O, Kim TM, Lee S-H, Kim D-W, Kim S, Jeon Y-K, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation. A Predictive Biomarker of Pemetrexed in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(9):1474-80.
66. 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.
67. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer 2011 [cited 2012 Mar 22].
68. GEKID. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. "Der GEKID Atlas". Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland (Datenlieferung Dez. 2011): Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2012.
69. Robert Koch-Institut (editor). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenz zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010 [cited 2012 May 02]. Available from:

http://www.rki.de/EN/Content/Health_Reporting/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile.

70. Statistisches Bundesamt (editor). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Tabellenband. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2009. 2009 [cited 2012 Jun 14]. Available from:

<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060.html>.

71. WHO histological classification of tumours of the lung. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press 2004. p. 10.

72. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) (editor). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 (Jahresbericht). 2009 [cited 2012 Jun 14]. Available from:

http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf.

73. Krebsregister Rheinland-Pfalz, Registerstelle (editor). Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2008. 2011 [cited 2012 Jun 14]. Available from:

http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/KRRLP/pdf/Jahresberichte/Krebs_in_Rheinland-Pfalz_2008.pdf&t=1339784519&hash=68378f9ff6e4a4a11d9a1e58f6052ee0.

74. Institut für Krebsepidemiologie e. V. (editor). Krebs in Schleswig-Holstein. Band 9. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. 2011 [cited 2012 Jun 14]. Available from: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.

75. Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachsen (editor). Krebs in Niedersachsen 2008. 2011 [cited 2012 Jun 14]. Available from: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2008gesamt/Jahresbericht%202008.pdf>.

76. Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH (editor). Report 2011 mit Datenbericht 2009. 2011 [cited 2012 Jun 14]. Available from: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2011/EKR_NRW_Report_2011_Internet.pdf.

77. Registerstelle des Bremer Krebsregisters, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (editors). 8. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters - Inzidenz und Mortalität im Zeitraum 2006-2007. Schwerpunktthema: Lungenkrebs und Pleuramesotheliome. 2010 [cited 2012 Jun 14]. Available from: <http://www.krebsregister.bremen.de/berichte.php>.

78. IGES Institut GmbH. Schätzung der Zielpopulation für Crizotinib - eine Befragung mit Delphi-Ansatz. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Crizotinib. 2012.

79. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2010;68(2):273-7.

80. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, et al. EML4-ALK Fusion Is Linked to Histological Characteristics in a Subset of Lung Cancers. J Thorac Oncol. 2008;3(1):13-7.

81. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, et al. EML4-ALK Rearrangement in Non-Small Cell Lung Cancer and Non-Tumor Lung Tissues. Am J Pathol. 2009;174(2):661-70.

82. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007 Dec 14;131(6):1190-203.
83. Shinmura K, Kageyama S, Tao H, Bunai T, Suzuki M, Kamo T, et al. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer*. 2008;61(2):163-9.
84. 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.
85. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res*. 2008 Oct 15;14(20):6618-24.
86. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012 Feb 12 [Epub ahead of print].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-3: 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	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Crizotinib (XALKORI®, Pfizer)	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC	Kontinuierlich 2 x 250 mg täglich	365 Tage	365
Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC; ECOG- Performance- Status 0, 1 und ggf. 2	Zyklen: 500 mg/m ² über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag alle 21- tägige Behandlungszyklen	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Docetaxel (Docetaxel Hospira, Hospira)	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC, ECOG- Performance- Status 0, 1 und ggf. 2	Zyklen: 75 mg/m ² 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, ECOG- Performance- Status 4, 3 und ggf. 2	kontinuierlich täglich	365 Tage	365

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

Vergleichstherapien und Patientengruppen

In der Tabelle 3-3 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 bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlungsmaßnahmen, die zur Linderung von Symptomen, zur Verminderung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen können (1), (2), (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 therapeutischen Behandlungsmaßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Crizotinib durchzuführenden BSC unterscheidet sich allerdings regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden BSC. Die Unterschiede sind darin begründet, dass die betroffenen Patienten durch Crizotinib wieder einer Therapieoption zugänglich gemacht werden und werden in Abschnitt 3.3.3 näher ausgeführt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus werden gemäß der Fachinformationen von XALKORI® (Crizotinib) (5), Alimta® (Pemetrexed) (6) und Docetaxel Hospira (Docetaxel) (7) unter Berücksichtigung des zugelassenen Anwendungsgebietes (*NSCLC*) selektiert und zusammengestellt.

Für den Vergleich mit Pemetrexed oder Docetaxel wird die Gruppe der Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenen ALK-positiven *NSCLC* betrachtet, bei denen ein ECOG-Performance-Status von 0 bis 2 vorliegt. Diese Vorgehensweise wird wie folgt begründet: Der G-BA hat die ZVT entsprechend dem finalen Protokoll zum Beratungsgespräch festgelegt. Demnach ist Pemetrexed bzw. Docetaxel die ZVT bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, was insbesondere bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 und 1 sowie ggf. 2 der Fall sei (8). Der Anteil von Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem ALK-positiven *NSCLC* mit einem ECOG-Performance-Status von 2, bei denen ggf. eine Chemotherapie durchgeführt werden kann ist nicht genau bekannt. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 regelhaft eine Chemotherapie erhalten. In einer Studie, deren Ergebnisse auch in der Fachinformation zu Pemetrexed (6) genannt werden, und in der die Wirksamkeit von Pemetrexed im Vergleich zu Docetaxel bei fortgeschrittenem *NSCLC* als Zweitlinientherapie untersucht wurde, wurden Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2 eingeschlossen (9). Weiterhin wird in der europäischen ESMO Leitlinie für die Therapie des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 0-2 ausdrücklich eine Zweitlinienchemotherapie empfohlen (10). Ebenfalls bestätigt wird die regelhafte Empfehlung einer Zweitlinienchemotherapie für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2 in der im März 2012 aktualisierten US-amerikanischen NCCN Leitlinie (11). Auch in der maßgeblichen deutschen S3-Leitlinie (4) wird mit Verweis auf einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des Überlebens für Performance-Status-2-Patienten darauf hingewiesen, dass für Patienten mit einem ECOG Performance-Status-2 eine regelhafte Zweitlinienchemotherapie vorteilhaft ist. Einer Schätzung deutscher Experten zu Folge liegt der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2, die mit Pemetrexed oder Docetaxel behandelt werden, bei 90 %.

Laut G-BA ist für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, die BSC als ZVT anzusehen, was insbesondere für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 3 und 4 und ggf. 2 der Fall sei (8). Wie oben begründet, wird für 90 % der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2 angenommen, dass eine Chemotherapie durchgeführt werden kann, so dass die Patientengruppe, für die BSC als Vergleichstherapie anzunehmen

ist, alle Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten ALK-positiven *NSCLC* mit einem ECOG-Performance-Status von 3 und 4 umfasst sowie 10 % der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2.

Dennoch ist auch für diese Patienten anzumerken, dass der deutschen S3-Leitlinie nicht explizit zu entnehmen ist, dass Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 3 oder 4 von einer Zweitlinienchemotherapie ausgeschlossen sind. Im Falle einer Progression nach primärer Chemotherapie bei Patienten im Stadium IIIB/IV sieht die Leitlinie explizit die Möglichkeit einer erneuten Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed vor (4). Dies spiegelt sich auch in den Fachinformationen von Pemetrexed und Docetaxel wieder, die keine Beschränkung auf einen bestimmten ECOG-Performance-Status vorsehen.

Bestimmung der Behandlungsdauer

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. 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 übersichtliche 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 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i>	365
Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2	17
Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2	17
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-Performance-Status 4, 3 und ggf. 2	365

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).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international

gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Crizotinib (XALKORI®, Pfizer)	k.A. zur DDD ¹ (730 Kapseln) ²
Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	380 DDD (34 Durchstechflaschen)
Docetaxel (Docetaxel Hospira, Hospira)	381 DDD (17 Durchstechflaschen)
¹ Mit Verweis auf die individuell abzustimmende Dosierung hat die WHO keine DDD festgelegt (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE16&showdescription=yes).	
² Unter der Annahme einer täglichen Dosis von 2 Kapseln à 250 mg	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 (12). 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

Für Crizotinib wurde bislang aufgrund der individualisierten Dosierungsschemata (vgl. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE16&showdescription=yes) noch keine amtliche DDD festgelegt. 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

Folgendes 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.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed bzw. Docetaxel gibt es keine fixe Dosierung, sondern es wird individuell in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) des Patienten dosiert. Zu Berechnung der mittleren Dosierung dieser Wirkstoffe wurde zunächst die durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) der erwachsenen deutschen Bevölkerung anhand der Du Bois-Formel berechnet (13):

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = (\text{Körpergewicht}^{0,425} [\text{kg}] * \text{Körpergröße}^{0,725} [\text{cm}] * 71,84 [\text{m}^2 / \text{kg} * \text{cm}]) / 10.000$$

Die Berechnungsgrundlage für die Körperoberfläche wurde dem Mikrozensus 2009 (14) entnommen. Dabei wurde als durchschnittliches Körpergewicht das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht von Männern (83,4 kg) und Frauen (68,1 kg) über 18 Jahren zugrunde gelegt. Als durchschnittliche Körpergröße wurde die über die Altersgruppen gewichtete mittlere Körpergröße von Männern (1,78 m) und Frauen (1,65 m) über 18 Jahren herangezogen.

Basierend auf diesen durchschnittlichen Körpermaßen wurden mittels der Du Bois-Formel die durchschnittlichen Körperoberflächen mit 2,0117 m² und 1,7494 m² für Männer bzw. Frauen berechnet. Wie im Abschnitt 3.2 erwähnt, liegt in Deutschland die Inzidenz des NSCLC im Jahr 2012 bei Männern (n = 33.700) fast 2-fach höher als die entsprechende Fallzahl bei Frauen (n = 17.700) (15). Entsprechend dieser epidemiologischen Daten erfolgte die Berechnung zur durchschnittlichen Körperoberfläche auf Basis der Patientenverteilung nach Geschlecht aus den Angaben des RKI zur Inzidenz des NSCLC (Prognose für 2012), da angenommen wurde, dass dies dem jährliche Verbrauch von Pemetrexed bzw. Docetaxel in der NSCLC-Patientenpopulation am besten entspricht.

$$\text{Durchschnittliche Körperoberfläche in der NSCLC-Population} = 2,0117 \text{ m}^2 * 33.700 / (33.700 + 17.700) + 1,7494 \text{ m}^2 * 17.700 / (33.700 + 17.700) = 1,9214 \text{ m}^2$$

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/m² KOF

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 500 mg/m² Körperoberfläche * 1,9214 m² KOF = 960,69 mg

Der Durchschnittsverbrauch von 960,69 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: 960,69 mg pro Behandlungstag * 17 Behandlungstage pro Jahr/43 mg = 380 DDD (aufgerundeter Wert).

Docetaxel:

Die Dosierungsempfehlung pro Docetaxel-Gabe pro Behandlungszyklus lautet: 75 mg/m² KOF

Daraus ergibt sich als Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 75 mg/m² Körperoberfläche * 1,9214 m² KOF = 144,10 mg

Der Durchschnittsverbrauch von 144,10 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: 144,10 mg pro Behandlungstag * 17 Behandlungstage pro Jahr/6,43 mg = 381 DDD (aufgerundeter Wert).

In Ergänzung zu Tabelle 3-5 wird eine Übersicht über den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient jeweils für das bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie in der nachfolgenden beiden Tabellen gegeben.

Tabelle 3-M: 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 Patientin je Jahr	Verbrauch an Kapseln im Jahr
Crizotinib (XALKORI®, Pfizer)	250	250	2	365	730

Tabelle 3-N: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke in mg je Flasche	Dosierung in mg je 1 m ² Körperoberfläche (KOF)	Verbrauch einmalige Dosis in mg bei KOF 1,9214	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen je Behandlungstag	Behandlungstage je Patientin je Jahr	Verbrauch an Flaschen im Jahr
Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	500	500	960,69	2	17	34
Docetaxel (Docetaxel Hospira, Hospira)	160	75	144,10	1	17	17

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Crizotinib (XALKORI®, <u>Pfizer</u>)	7.276,20 €/Packung (60 Kapseln zu 250 mg) 7.276,20 €/Packung (60 Kapseln zu 200 mg)	6.331,75 € (2,05 € ¹ ; 942,4 € ²) 6.331,75 € (2,05 € ¹ ; 942,4 € ²)
Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	2.408,95 €/Packung (1 Durchstechflasche x 500 mg)	1.902,21 € (2,05 € ¹ ; 307,04 € ² ; 197,65 € ³)
Docetaxel (Docetaxel Hospira, Hospira)	1.555,73 €/Packung (1 Durchstechflasche x 160 mg/16ml)	1.480,31 € (2,05 € ¹ ; 73,37 € ²)
Best Supportive Care	Die Gesamtdarstellung der Kosten befindet sich in Tabelle 3-10	Die Gesamtdarstellung der Kosten befindet sich in Tabelle 3-10

¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V

² Rabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V

³ Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 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 Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V

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

Der Apothekenabgabepreis von XALKORI® mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 60 Kapseln und einer Wirkstärke von 250 mg pro Kapsel beträgt 7.276,20 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 2,05 €, Herstellerrabatt: 942,4 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 6.331,75 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis von XALKORI® mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 60 Kapseln und einer Wirkstärke von 200 mg pro Kapsel beträgt 7.276,20 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 2,05 €, Herstellerrabatt: 942,4 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 6.331,75 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Alimta® mit der Wirkstärke von 500 mg wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 15.09.2012 entnommen (16). Der Apothekenabgabepreis beträgt 2.408,95 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 2,05 €, Herstellerrabatt: 307,04 €, Preismoratorium: 197,65 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1902,21 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis für Docetaxel Hospira beruht auf der Wirkstärke von 160 mg/16 ml pro Flasche und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.09.2012, Online-Version) entnommen (17). Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.555,73 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 2,05 €, Herstellerrabatt: 73,37 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.480,31 € pro Packung.

Kosten für Best Supportive Care

Für einen Teil der Patienten (ECOG PS 4, 3, und ggf. 2) ist BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen. In der Begründung der Vergleichstherapie stellt der G-BA fest, dass für diese Patienten "keine verfügbare mit einem Patientennutzen verbundene spezifische Therapie" existiere (8). Für diese Patienten hat Crizotinib den Nutzen durch die Zulassungsbehörde bestätigt bekommen, woraus ein Alleinstellungsmerkmal resultiert.

Aufgrund dieses Alleinstellungsmerkmals sind Unterschiede in der Inanspruchnahme von BSC zu erwarten, wenn zuvor nicht mehr therapierbare Patienten durch Crizotinib wieder mit einer mit einem Patientennutzen verbundenen Therapie zugänglich gemacht werden.

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.

Bezüglich der Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven *NSCLC*, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, liegen für Deutschland keine empirischen Daten vor, die die Kosten einer anfallenden supportiven Behandlung im Detail aufschlüsseln bzw. benennen.

Allerdings zeigt eine Kostenstudie aus den Niederlanden, dass die Kosten für BSC bei Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC* unterschiedlich ausgestaltet sind, abhängig davon, ob BSC alleine oder begleitend zu einer Zweitlinien-Chemotherapie (in der Studie hauptsächlich Docetaxel) zum Einsatz kommt (18). Ergebnis dieser Studie ist, dass die Gesamtbehandlungskosten für Patienten, die eine Zweitlinien-Chemotherapie zusätzlich zu BSC erhielten (Gruppe B), mit den Kosten für diejenigen Patienten vergleichbar sind, die nach Versagen der Erstlinien-Therapie lediglich BSC erhielten (Gruppe A). Es wird deutlich, dass die Kosten der Zweitlinien-Chemotherapie in der Gruppe B durch einen erhöhten Bedarf an supportiven Leistungen in der Gruppe A wieder ausgeglichen werden.

Die Kosten für BSC in der Gruppe mit alleiniger BSC-Behandlung werden in der Pompen-Studie sogar unterschätzt. Die Patienten, die eine Zweitlinien-Chemotherapie erhielten, befanden sich vermehrt in einem weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, d.h. 79 % der Patienten mit Zweitlinien-Chemotherapie (Gruppe B) sind dem UICC-Stadium IV zuzurechnen, bei der Vergleichsgruppe (Gruppe A) hingegen nur 58 % der Patienten.

Die absoluten Kosten aus der Pompen-Studie sind nicht direkt auf Deutschland übertragbar, da unter anderem das Kostenniveau medizinischer Leistungen in Deutschland und in den Niederlanden unterschiedlich ist. Übertragbar auf die vorliegende Konstellation ist die wichtigste Erkenntnis aus der Pompen-Studie, dass die Kosten für eine Zweitlinien-Chemotherapie durch einen erhöhten Bedarf an BSC im Vergleichsarm neutralisiert werden. Die Gesamtkosten für die BSC (Gruppe A) setzen sich zusammen aus einem BSC-Sockel, der auch bei Einsatz einer Zweitlinien-Chemotherapie unumgänglich ist und dem mangels Chemotherapie anfallenden, erhöhten Bedarf an BSC, der den Jahrestherapiekosten der Chemotherapie entspricht.

Abweichend davon sind die anzunehmenden Kosten für BSC in der in diesem Nutzen-Dossier vorliegenden Konstellation sogar aus zwei Gründen höher als in der niederländischen Studie (Pompen et al.; 2009). Zum einen werden in der Pompen-Studie Patienten mit ECOG-PS 0-2 eingeschlossen, deren Allgemeinzustand besser ist als bei der hier diskutierten Patientengruppe mit ECOG-PS 4,3 und ggf. 2. Zum anderen zeigt die PROFILE 1007-Studie, dass Crizotinib im Vergleich zur Standard-Chemotherapie (Pemetrexed bzw. Docetaxel) eine deutliche Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik (z.B. Schmerzen, Husten, Atemnot) sowie der allgemeinen Lebensqualität bewirkt. Aufgrund der besseren Ergebnisse

hat Crizotinib in der vorliegenden Konstellation das Potential die Kosten für eine BSC noch stärker zu reduzieren als Pemetrexed bzw. Docetaxel.

Der ermittelte Betrag in Höhe von 51.152,19 € - 51.442,73 € (Mischkalkulation aus Docetaxel und Pemetrexed) ist somit deutlich konservativ bemessen und berücksichtigt die beiden angesprochenen Punkte nicht (18).

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 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 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i>	Grundpauschale onkologische Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labormedizin	1	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen, onkologischen, immunologischen Erkrankung	1	4
		Zuschlag für toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1	4
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Elektrokardiogramm (EKG)	1	1
		GOT (ALT)	1	12
		Gesamtbilirubin	1	12
Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-PS 0-2	Prämedikation: Dexamethason 4 mg oral zwei mal 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	21	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Pemetrexed- Gabe (mind. 5 Dosen) und während der gesamten Behandlung		
		Prä- und Begleitmedikation: Vitamin B12 eine 1000 µg intramuskuläre Injektion in der Woche vor der Pemetrexed-Gabe und nach jedem dritten Behandlungszyklus	1	6
		Grundpauschale onkologische Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labormedizin	1	4
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (Dauer mindestens 10 Minuten)	1	17
		Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen, onkologischen, immunologischen Erkrankung	1	4
		Zuschlag für toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1	4
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Tumorthherapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17
		Vollständiges Blutbild	1	17
		Harnsäure	1	17
		Harnstoff	1	17
		Kreatinin	1	17
		Alkalische Phosphatase (AP)	1	17
		GOT (ALT)	1	17
		GPT (AST)	1	17
		Gesamtbilirubin	1	17
Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC, ECOG-PS 0-2	Begleitmedikation: Dexamethason 8 mg oral zweimal täglich, über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel	3	51
		Grundpauschale onkologische Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labormedizin	1	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen, onkologischen, immunologischen Erkrankung	1	4
		Zuschlag für toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1	4
		Praxisklinische Betreuung	1	17
		Behandlung solider	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Tumore (Onkologie-Vereinbarung)		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Tumorthherapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17
		Vollständiges Blutbild	1	52
		Alkalische Phosphatase (AP)	1	17
		GOT (ALT)	1	17
		GPT (AST)	1	17
		Gesamtbilirubin	1	17
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC, ECOG-PS 3-4	Die Gesamtdarstellung der Kosten befindet sich in Tabelle 3-10	k.A.	k.A.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 XALKORI[®], Alimta[®] und Docetaxel Hospira wurden die in Tabelle 3-7 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei werden sowohl die im Verlauf der betrachteten Therapie entstehenden Kosten durch und Prä- und Begleitmedikationen als auch alle übrigen für die Durchführung der Therapie erforderlichen zusätzlichen Leistungen (bspw. regelmäßig durchzuführende Laboruntersuchungen) 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 Angaben je Behandlungszyklus wurden die Mengen mit der Anzahl der Behandlungszyklen (17 Zyklen) pro Jahr multipliziert.

Ärztliche Leistungen

Behandlungspauschale und Zusatzpauschale

Laut Fachinformationen zu Crizotinib, Pemetrexed und Docetaxel dürfen die betrachteten Arzneimitteltherapien nur unter der Aufsicht von einem in der onkologischen Therapie erfahrenen Arzt durchgeführt werden (5), (6), (7). Daher sind die Behandlungspauschale und die Zusatzpauschale des behandelnden onkologischen Facharztes und zusätzlich die Laborpauschale für die laborärztlichen Leistungen aufgrund der regelmäßigen therapiebedingten Überwachungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich und fallen für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal an. Entsprechend der Anforderungen der Fachinformationen von Crizotinib, Pemetrexed und Docetaxel erfolgen zudem toxisitätsadaptierte Behandlungen sowie die Erfassung und Dokumentation der therapiebedingten Toxizität. Diese ärztlichen Leistungen fallen für die Patienten unter der Therapie mit Crizotinib, Pemetrexed und Docetaxel einmalig pro Quartal an.

Praxisklinische Betreuung

Die praxisklinische Betreuung für die Dauer der Infusionszeit sowie Vor- und Nachbetreuung fällt einmal pro Behandlungszyklus für Docetaxel an.

Intravenöse Infusionstherapie

Die Therapie mit Pemetrexed erfolgt durch Verabreichung einer intravenösen Infusion. Diese ärztlichen Leistungen fallen einmal pro Behandlungszyklus an (6).

Prä- und Begleitmedikation

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

Bei Therapie mit Docetaxel kann (sofern keine Kontraindikationen bestehen) eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid erfolgen, bspw. Dexamethason 8 mg zweimal täglich. Die Prämedikation wird über 3 Tage verabreicht und die Gabe beginnt einen Tag vor der Verabreichung von Docetaxel (7). 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.

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 (6). 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.

Zugleich müssen die Patienten bei der Therapie mit Pemetrexed 1000 µg Vitamin B₁₂ als intramuskuläre Injektion in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Gabe sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus erhalten (6). Gemäß der Angaben der Fachinformation wird ein Verbrauch von 1 Ampulle à 1000 µg/1ml pro Behandlungstag abgeleitet. Somit ergeben sich insgesamt 6 Behandlungstage (1 + 15/3) unter Annahme einer einjährigen Therapiedauer.

Herstellung der zytostatikahaltigen parenterale Zubereitungen

Zur Berechnung der Herstellungskosten für zytostatikahaltige parenterale Zubereitungen ist die Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29.02.2012) (19) 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 (20).

Elektrokardiogramm (EKG)

Gemäß der Fachinformationen zu Crizotinib soll eine kardiologische Abklärung mit EKG vor Beginn der Crizotinib-Behandlung erfolgen (5). Daher wird von einer einmaligen EKG-Untersuchung für die Therapie mit Crizotinib ausgegangen.

Regelmäßige vollständige Untersuchung des Blutbilds und weitere Laboruntersuchung

Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und unerwünschte Ereignisse in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen durch die Therapie mit Pemetrexed und Docetaxel rechtzeitig erkennen und entsprechend durch Dosis- oder Medikationsanpassungen reagieren zu können, sollen ein vollständiges Blutbild (enthält Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung, Zählung der Neutrophilen) und Leberfunktion (Alkalische Phosphatase (AP), GOT (ALT), GPT (AST), Gesamtbilirubin) regelmäßig untersucht werden (6) und (7). Zugleich erfolgt die Überwachungsuntersuchung in Bezug auf Nierenfunktion (Harnsäure, Harnstoff) für die Therapie mit Pemetrexed (6).

Für Pemetrexed sind diese Untersuchungen gemäß Fachinformation vor dem Beginn jedes Behandlungszyklus erforderlich (6). Für Docetaxel ist Kontrolle bezüglich des Blutbilds

gemäß Fachinformation "häufig" vorzunehmen. Üblich ist die wöchentliche Überprüfung, um auch etwaige Neutropenien zu erfassen. Die Untersuchungen für Leberfunktion sollten gemäß Fachinformation vor dem Beginn jedes Behandlungszyklus durchgeführt werden (7). Daher wird für Pemetrexed angenommen, dass sämtlichen Laboruntersuchungen mindestens 17 mal pro Patient pro Jahr durchgeführt werden müssen. Für Docetaxel werden von 52 Anwendungen des vollständigen Blutbilds sowie mindestens 17-mal Untersuchungen der Leberfunktion jährlich ausgegangen.

Zur Überwachung der therapiebedingten Hepatotoxizität soll die Leberfunktionsuntersuchung (inklusive ALT und Gesamtbilirubin) einmal monatlich während der Crizotinib-Therapie bestimmt werden (5). Somit ergeben sich insgesamt 12 mal Untersuchungen unter Annahme einer einjährigen Therapiedauer.

Testung auf den ALK-Status

Crizotinib ist aufgrund seines hochspezifischen Wirkmechanismus ausschließlich bei denjenigen Patienten mit *NSCLC* wirksam, in deren Tumorgewebe eine ALK-Fusion nachweisbar ist. Für die Auswahl von Patienten zur Behandlung mit Crizotinib ist daher ein akkurates und validiertes ALK-Nachweisverfahren erforderlich (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 ESMO-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des metastasierten *NSCLC* wurde im Oktober 2012 aktualisiert mit der Empfehlung, routinemäßiges Testen auf ALK-Genrearrangements analog zu dem EGFR und K-Ras Mutationsstatus durchzuführen (10).

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 absolute molekulare Basisdiagnostik dar.

Die Einstufung der ALK-Testung als Routinediagnostik ist daher bereits zum Bewertungszeitpunkt von Crizotinib als sachgerecht anzusehen. 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 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro*
Prämedikation: Dexamethason (Dexa-CT 4 mg)	20,69 € pro Packung
Prämedikation: Dexamethason (Fortecortin 8 mg)	28,69 € pro Packung
Prä- und Begleitmedikation: Folsäure Folsäure (Folverlan 0,4 mg)	11,93 € pro Packung
Prä- und Begleitmedikation: Vitamin B12 (Vitamin B 12 Loges Ilo1000 µg)	3,97 € pro Packung
Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM Ziffer 13491)	30,32 € pro Quartal
Laboratoriumsmedizinische Pauschalen (EBM Ziffer 12220)	1,40 € pro Quartal
Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen, onkologischen, immunologischen Erkrankung (EBM Ziffer 13500)	18,93 € pro Quartal
Zusatzpauschale für toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM Ziffer 13502)	18,93 € pro Quartal
Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM Ziffer 02100)	5,61 € pro Behandlung
Praxisklinische Betreuung (EBM Ziffer 01510)	49,77 € pro Behandlung (nur Docetaxel)
Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86512)	24,69 € ¹ - 28,37 € ² pro Quartal
Zuschlag für intravenöse zytostatische Tumorthherapie (Onkologie- Vereinbarung Ziffer 86516)	168,62 € ³ - 255,65 € ⁴ pro Quartal
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	79,00 € pro Zubereitung

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro*
EKG (EBM Ziffer 27320)	7,89 € pro Untersuchung
Vollständiges Blutbild mit automatisierter Differenzierung (EBM Ziffer 32122)	1,10 € pro Untersuchung
Harnsäure (EBM Ziffer 32064)	0,25 € pro Untersuchung
Harnstoff (EBM Ziffer 32065)	0,25 € pro Untersuchung
Kreatinin (EBM Ziffer 32066)	0,25 € pro Untersuchung
Alkalische Phosphatase (AP) (EBM Ziffer 32068)	0,25 € pro Untersuchung
GOT (ALT) (EBM Ziffer 32069)	0,25 € pro Untersuchung
GPT (AST) (EBM Ziffer 32070)	0,25 € pro Untersuchung
Gesamtbilirubin (EBM Ziffer 32058)	0,25 € pro Untersuchung

¹ Der regionale Gebührenwert der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein (21)

² Der regionale Gebührenwert der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (22)

³ Der regionale Gebührenwert der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (22)

⁴ Der regionale Gebührenwert der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein (23)

* Die Berechnung der Kosteneinheit basiert auf gerundeten Zahlen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Dexamethason (4 mg)

Der Wirkstoff Dexamethason (orale Darreichungsformen) unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1SGV und der Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (in Höhe von 10 %) berechnet werden.

Der Festbetrag für Dexamethason mit der preisgünstigsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (Dexa-CT 20 Tabletten à 4 mg) wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 15.09.2012 entnommen (24). Der Festbetrag die genannte Wirkstärken-Packungsgrößenkombination beträgt 23,79 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 2,05 €, Generika-Rabatt: 1,05 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 20,69 € pro Packung.

Daraus ergeben sich Kosten pro Tablette von 1,04 € (20,69 € pro Packung / 20 Tabletten pro Packung).

Dexamethason (8 mg)

Der Wirkstoff Dexamethason (orale Darreichungsformen) unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V und der Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (in Höhe von 10 %) berechnet werden.

Der Festbetrag für Dexamethason mit der preisgünstigsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination (Fortecortin 20 Tabletten à 8 mg) wurde der Lauer-Taxe mittels Online-Abfrage am 15.09.2012 entnommen (25). Der Festbetrag die genannte Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von Fortecortin 8 mg beträgt 32,48 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 2,05 €, Generika-Rabatt: 1,74 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 28,69 € pro Packung.

Daraus ergeben sich Kosten pro Tablette von 1,43 € (28,69 € pro Packung / 20 Tabletten pro Packung).

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 und 1a 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 15.09.2012, Online-Version) (26) wurde Folverlan® 0,4 mg ausgewählt. Der Apothekenabgabepreis beträgt 13,60 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 0,68 €, Herstellerrabatt: 0,37 €, Generika-Rabatt: 0,62 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 11,93 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis und dem Tagesdurchschnittsverbrauch werden die Kosten pro Behandlungstag mit 0,24 € (11,93 € pro Packung/100 Tabletten * 2 Tabletten pro Behandlungstag) ermittelt.

Vitamin B₁₂

Der Wirkstoff Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) zur Injektion unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V und der Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (in Höhe von 10 %) berücksichtigt werden müssen.

Als therapiegerecht für die parenterale Verabreichung von Vitamin B12 Injektionslösung wurde die Wirkstärken-Packungsgrößenkombination von 5 Ampullen à 1000 µg/1 ml bestimmt. Als preisgünstigstes Präparat entsprechend der Lauer-Taxe (Preisstand 15.09.2012, Online-Version) (27) wurde B12 Rotexmedica gewählt. Der Festbetrag beträgt 4,49 € (inkl. 19 % MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 0,23 €, Herstellerrabatt: 0,29 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3,97 € pro Packung.

Daraus ergeben sich Kosten pro Behandlungstag von 0,74 € (3,97 € pro Packung/5 Ampullen pro Packung * 1 Ampulle à 1000 µg/1 ml pro Tag).

Ärztliche Leistungen

Behandlungspauschale und Zusatzpauschale

Zur Berechnung der aufgrund ärztlicher Leistungen für die GKV anfallenden Kosten wurde die entsprechende EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffer für Versicherte vom 6. bis vollendeten 59. Lebensjahr gewählt, weil das durchschnittliche Alter der mit Crizotinib behandelten Patienten in den bisher durchgeführten Studien 1001 und 1005 bei 50,9 bzw. 52,3 lag (28). Das durchschnittliche Alter der mit Pemetrexed bzw. Docetaxel untersuchten Studienpopulation lag ebenfalls unter 59 Jahren (9). Der aktuell geltende Orientierungspunktwert liegt bei 3,5048 Cent. Somit werden die notwendigen GKV-Leistungen für Fachärzte mit Schwerpunkt Onkologie mit 30,32 € pro Quartal vergütet. Zusätzlich fallen einmal im Quartal die Laborpauschale in Höhe von 1,40 € für die Inanspruchnahme von Laborleistungen sowie die jeweilige Zusatzpauschale für onkologische Behandlungen und für toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung in Höhe von 18,93 € an (29). Zudem ist aufgrund der Infusionsdauer für Docetaxel die Abrechnung der praxisklinischen Betreuung zu berücksichtigen.

Darüber hinaus werden die ärztlichen Behandlungen solider Tumore anhand der Onkologie-Vereinbarung von regionalen Kassenärztlichen Vereinigung einmal im Quartal unterschiedlich vergütet (21), (22). Der Spannwert der regionalen Gebührenwerte für diese ärztlichen Leistungen wird in Tabelle 3-8 dargestellt.

Intravenöse Infusionstherapie

Die Kosten für intravenöse Infusionstherapie fallen abhängig von der Therapiedauer unterschiedlich an. Anhand der EBM-Abrechnung (Stand: 1. Quartal 2012) wird eine mindestens 10 Minuten Infusionstherapie mit 5,61 € pro Behandlung vergütet (29).

Zusätzlich fällt einmal im Quartal die Zuschlag für intravenöse zytostatische Tumorthherapie in Rahmen der Onkologie-Vereinbarung in Höhe von 168,62 € bzw. 255,65 € an (22), (23).

Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen

Nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29.02.2012) fallen die Zuschläge für die Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Therapie von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an (19).

EKG

Entsprechend der Angaben aus dem EBM 2012 (Stand: 1. Quartal 2012) werden die entstehenden Kosten für EKG-Untersuchung mit 7,89 € vergütet (29).

Regelmäßige vollständige Untersuchung des Blutbilds und weitere Laboruntersuchung

Die aufgeführten Kosten pro Einheit der einzelnen GKV-Leistungen in Bezug auf erforderlich regelmäßig durchgeführten Laboruntersuchungen wurden anhand der Angaben aus dem EBM 2012 (Stand: 1. Quartal 2012) dargestellt (29). Laut EBM 2012 werden diese Leistungen pro Untersuchung wie angegeben pauschal vergütet.

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: 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 Euro*	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i>	Onkologische Grundpauschale (EBM Ziffer 13491)	121,28 €	58.699,52 €
		Grundpauschale für Labormedizin (EBM Ziffer 12220)	5,60 €	2.710,40 €
		Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen, onkologischen, immunologischen Erkrankung (EBM Ziffer 13500)	75,72 €	36.648,48 €
		Zusatzpauschale für toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM Ziffer 13502)	75,72 €	36.648,48 €
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86512)	98,76 € - 113,48 €	47.799,84 € - 54.924,32 €
		Elektrokardiogramm (EKG) (EBM Ziffer 27320)	7,89 €	3.818,76 €
		GOT (ALT) (EBM Ziffer 32069)	3,00 €	1.452,00 €
		Gesamtbilirubin (EBM Ziffer 32058)	3,00 €	1.452,00 €
		Gesamt	390,97 € - 405,69 €	189.229,48 € - 196.353,96 €
Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2	Prämedikation: Dexamethason	124,13 €	27.438,33 €
		Prä- und Begleitmedikation:	95,44 €	21.096,55 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro*	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Folsäure		
		Prä- und Begleitmedikation: Vitamin B12	7,94 €	1.755,10 €
		Onkologische Grundpauschale (EBM Ziffer 13491)	121,28 €	26.808,35 €
		Grundpauschale für Labormedizin (EBM Ziffer 12220)	5,60 €	1.237,85 €
		Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen, onkologischen, immunologischen Erkrankung (EBM Ziffer 13500)	75,72€	16.737,54 €
		Zusatzpauschale für toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM Ziffer 13502)	75,72 €	16.737,54 €
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (Dauer mindestens 10 Minuten) (EBM Ziffer 02100)	95,33 €	21.072,23 €
		Behandlung für solider Tumor (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86512)	98,76 € - 113,48 €	21.830,42 € - 25.084,20 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Tumorthherapie (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86516)	674,48 € - 1.022,60 €	149.090,51 € - 226.040,73 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.343,00 €	296.863,59 €
		Vollständiges Blutbild mit automatisierter Differenzierung (EBM	18,70 €	4.133,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro*	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Ziffer 32122)		
		Bilirubin gesamt	4,25 €	939,44 €
		Harnsäure (EBM Ziffer 32064)	4,25 €	939,44 €
		Harnstoff (EBM Ziffer 32065)	4,25 €	939,44 €
		Kreatinin (EBM Ziffer 32066)	4,25 €	939,44 €
		Alkalische Phosphatase (AP) (EBM Ziffer 32068)	4,25 €	939,44 €
		GOT (ALT) (EBM Ziffer 32069)	4,25 €	939,44 €
		GPT (AST) (EBM Ziffer 32070)	4,25 €	939,44 €
		Gesamtbilirubin (EBM Ziffer 32058)	4,25 €	939,44 €
		Gesamt	2.770,10 € - 3.132,94 €	612.317,07 € - 692.521,08 €
Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC, ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2	Prämedikation: Dexamethason	172,14 €	27.553,96 €
		Onkologische Grundpauschale (EBM Ziffer 13491)	121,28 €	19.412,94 €
		Grundpauschale für Labormedizin (EBM Ziffer 12220)	5,60 €	896,38 €
		Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen, onkologischen, immunologischen Erkrankung (EBM Ziffer 13500)	75,72 €	12.120,28 €
		Zusatzpauschale für toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM Ziffer 13502)	75,72 €	12.120,28 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro*	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Praxisklinische Betreuung (EBM Ziffer 01510)	846,09 €	135.431,22 €
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86512)	98,76 € - 113,48 €	15.808,23 € - 18.164,42 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Tumorthherapie (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86516)	674,48 € - 1.022,60 €	107.962,09 € - 163.684,67 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.343,00 €	214.970,18 €
		Vollständiges Blutbild mit automatisierter Differenzierung (EBM Ziffer 32122)	57,20 €	9.155,84 €
		Alkalische Phosphatase (AP) (EBM Ziffer 32068)	4,25 €	680,29 €
		GOT (ALT) (EBM Ziffer 32069)	4,25 €	680,29 €
		GPT (AST) (EBM Ziffer 32070)	4,25 €	680,29 €
		Gesamtbilirubin (EBM Ziffer 32058)	4,25 €	680,29 €
		Gesamt	3.486,99 € - 3.677,69 €	558.152,56 € - 588.677,36 €
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC, ECOG-Performance-Status 4, 3 und ggf. 2	Die Gesamtdarstellung der Kosten befindet sich in Tabelle 3-10	k.A.	k.A.

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

Zu bewertendes Arzneimittel (Crizotinib):Ärztliche Leistungen*Behandlungspauschale und Zusatzpauschale*

Die Behandlungspauschale für onkologische Fachärzte sowie die Zusatzpauschalen fallen je einmal im Quartal an. Somit ergeben sich die folgenden Kosten pro Patient pro Jahr für ärztliche Leistungen: onkologische Grundpauschale (EBM Ziffer 13491) in Höhe von 121,28 €, Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen/onkologischen Erkrankung (EBM Ziffer 13500) in Höhe von 75,72 €, Zusatzpauschale für toxizitätsadaptierte Behandlungen (EBM Ziffer 13502) in Höhe von 75,72 € und Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86512) in Höhe von 98,76 € - 113,48 €.

Zudem fallen die Kosten der Grundpauschale für Labormedizin (EBM Ziffer 12220) in Höhe von 5,60 € einmal im Quartal an.

EKG

Die Kosten für die erforderliche Durchführung des EKG, fallen für die Crizotinib-Therapie nur einmal pro Jahr an. Daher werden diese Untersuchung pro Patient pro Jahr mit 7,89 € vergütet.

Laboruntersuchungen

Die Anzahl der jeweiligen Laboruntersuchungen (12-mal pro Jahr) wurden mit den entsprechenden Kosten pro Einheit multipliziert. Daraus resultieren die Zusatzkosten für Laboruntersuchungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 6,00 €.

Insgesamt fallen Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 390,97 € - 405,69 € an, die gesamten Zusatzkosten für die Patientenpopulation mit Therapie unter Crizotinib pro Jahr ergeben sich in Höhe von 189.229,48 € - 196.353,96 €.

Vergleichstherapie (Pemetrexed):

Unter der Annahme einer einjährigen Therapiedauer wurde der jährliche Verbrauch für die jeweilige Prä- und Begleitmedikation entsprechend der Angaben zum Behandlungsmodus gemäß Fachinformation wie folgt berechnet:

Dexamethason

Durchschnittsverbrauch Dexamethason pro Behandlungstag pro Patient: 2 Tabletten à 4 mg

Durchschnittsverbrauch Dexamethason pro Patient pro Jahr: 2 Tabletten à 4 mg * 51 Behandlungstage pro Jahr = 102 Tabletten à 4 mg

Durchschnittsverbrauch von 102 Tabletten pro Jahr entspricht aufgerundete 6 Packungen der Wirkstärke 4 mg (20 Tabletten pro Packung).

Insgesamt ergeben sich somit Zusatzkosten pro Patient pro Jahr von 124,13 € ($20,69 \text{ €} \cdot 6$ Packungen) für Dexamethason.

Folsäure

Durchschnittsverbrauch Folsäure pro Patient pro Jahr: 2 Tabletten à 0,4 mg * 365 Behandlungstage = 730 Tabletten à 0,4 mg

Durchschnittsverbrauch von 730 Tabletten pro Jahr entspricht aufgerundet 8 Packungen mit der Wirkstärke 0,4 mg (100 Tabletten pro Packung).

Insgesamt ergeben sich somit Zusatzkosten pro Patient pro Jahr von 95,44 € ($11,93 \text{ €} \cdot 8$ Packungen) für Folsäure.

Vitamin B12

Durchschnittsverbrauch Vitamin B12 pro Behandlungstag pro Patient: 1 Ampulle à 1000 µg

Durchschnittsverbrauch Vitamin B12 pro Patient pro Jahr: 1 Ampulle à 1000 µg * 6 Behandlungstage = 6 Ampulle à 1000 µg

Der jährlich Verbrauch entspricht aufgerundet 2 Packungen der Wirkstärke in 1000 µg/1ml (5 Ampullen pro Packung).

Insgesamt ergeben sich somit Zusatzkosten pro Patient pro Jahr von 7,94 € ($3,97 \text{ €} \cdot 2$ Packungen) für Vitamin B12.

Ärztliche Leistungen

Behandlungspauschale und Zusatzpauschale

Bei einjähriger Therapie ist davon auszugehen, dass die Behandlungspauschale viermal pro Jahr abgerechnet wird. Die angenommene Anzahl wurde mit den entsprechenden Kosten pro Einheit der GKV-Leistungen multipliziert. Somit ergeben sich die folgenden Zusatzkosten pro Patient pro Jahr für ärztliche Leistungen: onkologische Grundpauschale (EBM Ziffer 13491) in Höhe von 121,28 €, Zusatzpauschale für Behandlung einer hämatologischen/onkologischen Erkrankung (EBM Ziffer 13500) in Höhe von 75,72 €, Zusatzpauschale für toxizitätsadaptierte Behandlungen (EBM Ziffer 13502) in Höhe von 75,72 € und Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86512) in Höhe von 98,76 € - 113,48 €.

Zudem fallen die Kosten der Grundpauschale für Labormedizin (EBM Ziffer 12220) in Höhe von 5,60 € einmal im Quartal an.

Intravenöse Infusionstherapie

Die Kosten für intravenöse Infusionstherapie mit Zytostatika (Dauer mindestens 10 Minuten) (EBM Ziffer 02100) werden in Höhe von 95,33 € pro Patient pro Jahr vergütet. Zusätzlich fallen die Kosten der intravenösen zytostatischen Tumorthherapie nach Onkologie-Vereinbarung (Ziffer 86516) in Höhe von 674,48 € - 1.022,60 € pro Patient pro Jahr an.

Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen

Die Herstellungskosten für zytostatikahaltige parenterale Zubereitungen werden in Höhe von 1.343,00 € (79,00 € * 17) pro Patient pro Jahr vergütet.

Laboruntersuchungen

Die Anzahl der jeweiligen Laboruntersuchungen pro Jahr (17-mal pro Jahr) wurden mit den entsprechenden Kosten pro Einheit multipliziert. Daraus resultieren die Zusatzkosten für Laboruntersuchungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 48,45 €. In Bezug auf die Laborkosten ist anzumerken, dass es sich um Mindestausgaben handelt, da diese Untersuchungen (bspw. Kontrolle des Blutbilds) ggf. öfter durchgeführt werden müssen.

Insgesamt fallen Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 2.770,10 € - 3.132,94 € an. Hieraus ergeben sich Zusatzkosten für die gesamte Patientenpopulation mit Therapie unter Pemetrexed pro Jahr in Höhe von 612.317,07 € - 692.521,08 €.

Vergleichstherapie (Docetaxel):

Die Kalkulation der zusätzlichen GKV-Leistungen von Docetaxel pro Patient pro Jahr erfolgt unter der Annahme einer einjährigen Therapiedauer und der aufgeführten Kosten pro Einheit:

Dexamethason

Für den Durchschnittsverbrauch an Dexamethason wird pro Behandlungstag pro Patient von zwei Tabletten à 8 mg ausgegangen.

Bei Veranschlagung von 51 Behandlungstagen pro Jahr und täglich zwei Tabletten à 8 mg ergibt sich ein Bedarf von 102 Tabletten à 8 mg jährlich.

Der Durchschnittsverbrauch von 102 Tabletten pro Jahr entspricht aufgerundet sechs Packungen der Wirkstärke 8 mg (20 Tabletten pro Packung)

Insgesamt ergeben sich somit Zusatzkosten pro Patient pro Jahr von 172,14 € (28,69 € * 6 Packungen) für Dexamethason.

Ärztliche LeistungenBehandlungspauschale und Zusatzpauschale

Bei einjähriger Therapie ist davon auszugehen, dass die Behandlungspauschale viermal pro Jahr abgerechnet wird. Die angenommene Anzahl wurde mit den entsprechenden Kosten pro Einheit der GKV-Leistungen multipliziert. Somit ergeben sich die folgenden Zusatzkosten pro Patient pro Jahr für ärztliche Leistungen: onkologische Grundpauschale (EBM Ziffer 13491) in Höhe von 121,28 €, Zusatzpauschale Behandlung einer hämatologischen/onkologischen Erkrankung (EBM Ziffer 13500) in Höhe von 75,72 €, Zusatzpauschale für toxizitätsadaptierte Behandlungen (EBM Ziffer 13502) in Höhe von 75,72 € und Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung Ziffer 86512) in Höhe von 98,76 € - 113,48 €.

Zudem fallen die Kosten der Grundpauschale für Labormedizin (EBM Ziffer 12220) in Höhe von 5,60 € einmal im Quartal an.

Praxisklinische Betreuung

Die praxisklinische Betreuung ist für Docetaxel für jeden Zyklus zu veranschlagen. Hieraus ergeben sich Kosten in Höhe von $49,77 \text{ €} * 17 = 846,09 \text{ €}$.

Intravenöse Infusionstherapie

Die Kosten der intravenösen Infusionstherapie werden nach der Onkologie-Vereinbarung (Ziffer 86516) in Höhe von 674,48 € - 1.022,60 € pro Patient pro Jahr vergütet.

Herstellung der zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen

Die Herstellungskosten für zytostatikahaltige parenteralen Zubereitungen werden in Höhe von 1.343,00 € ($79,00 \text{ €} * 17$) pro Patient pro Jahr vergütet.

Laboruntersuchungen

Die Anzahl der jeweiligen Laboruntersuchungen pro Jahr wurden mit den entsprechenden Kosten pro Einheit multipliziert. Daraus resultieren die Zusatzkosten für Laboruntersuchungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 74,20 €, die in Tabelle 3-9 dargestellt wurden. In Bezug auf die Laborkosten ist anzumerken, dass es sich um Mindestausgaben handelt, da diese Untersuchungen (bspw. Kontrolle des Blutbilds) ggf. öfter durchgeführt werden müssen.

Insgesamt fallen Zusatzkosten für notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 3.486,99 € - 3.677,69 € an, die gesamten Zusatzkosten für die Patientenpopulation mit Therapie unter Docetaxel pro Jahr ergeben sich in Höhe von 558.152,56 € - 588.677,36 €.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-1 sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Crizotinib	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i>	77.427,28 € - 77.442,00 €	37.474.803,52 € - 37.481.928,00 €
Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2 (2 = 90 %)	67.445,24 € - 67.808,08 €	14.908.440,79 € - 14.988.644,80 €
Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2 (2 = 90 %)	28.652,26 € - 28.842,96 €	4.586.285,65 € - 4.616.810,46 €
ZVT: Pemetrexed/Docetaxel (gewichtet 58 % vs. 42 %)	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2 (2 = 90 %)	51.152,19 € - 51.442,73 €	19.494.726,44 € - 19.605.455,25 €
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandelten, ALK-positiven <i>NSCLC</i> , ECOG-Performance-Status 4, 3 und ggf. 2 (2 = 10 %)	51.152,19 € - 51.442,73 € ¹	5.262.932,75 € - 5.292.825,88 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

¹Konservative Schätzungen der Einsparungen an BSC, die durch den Einsatz von Crizotinib erzielt werden können.

Zur Berechnung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss 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 á 250 mg Bezug genommen.

6.331,75 € pro Packung entspricht 105,53 € pro Kapsel * 730 = 77.036,31 €

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

1.902,21 € pro Packung * 34 Packungen pro Jahr (bzw. 34 Durchstechflaschen) = 64.675,14 € pro Patient pro Jahr

Docetaxel

1.480,31 € pro Packung * 17 Packungen pro Jahr (entspricht 17 Durchstechflaschen) = 25.165,27 € pro Patient pro Jahr

Best Supportive Care

Wie in Kapitel 3.3 ausführlich dargestellt, wird für die Kosten der BSC ein konservativ geschätzter Betrag eingesetzt, der als Einsparung resultiert, wenn die betroffenen Patienten durch Crizotinib wieder einer Therapieoption zugänglich gemacht werden.

Jahrestherapie

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien war es erforderlich die zu erwartenden Patientenanteile entsprechend ECOG-Performance-Status zu schätzen. Hierzu wurde nach Literatur recherchiert, die sich auf diese Fragestellung bezog.

relevante Artikel zur Beantwortung dieser Fragestellung zum ECOG-Status bei Patienten mit Lungenkarzinom wurden drei Publikationen identifiziert.

Vardy et al., 2009 (30) berichtet von 185 Patienten mit *NSCLC* im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Stadium IIIB mit Effusion, 36 %; Stadium IV, 64 %). Bei diesem Patientenkollektiv lag folgender ECOG-Status vor: ECOG 0 = 45 (24.3 %), ECOG 1 = 61 (33.0 %), ECOG 2 = 38 (20.5 %), ECOG 3 + 4 = 34 (18,4 %), unbekannt = 7 (3,8 %). Diese Daten lassen sich direkt auf unsere Fragestellung anwenden, wenngleich das untersuchte Patientenkollektiv mit $n = 185$ als relativ klein einzuschätzen ist. $N = 7$ Patienten (3,8 %) hatten einen unbekannten ECOG-Status (diese werden zu Zwecken der Kostenberechnung anteilig auf die übrigen Anteile verteilt) werden, für ECOG 0 und 1 lag der Anteil bei 57,3 % (118/160), für ECOG 2 bei 20,5 % (99) und für ECOG 3 und 4 bei 18,4 % (89).

Koumarianou et al., 2009 (31) berichtet in einer Studie von Patienten mit *NSCLC* im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Für Patienten ($n = 1374$) im Alter von 45.1-69.9 Jahren, also für die Altersgruppe, in dem am häufigsten *NSCLC* diagnostiziert wird, weisen in dieser Erhebung 87,3 % ein fortgeschrittenes Stadium (Stadium IIIB, Stadium IIIB "wet", Stadium IV) auf. Der ECOG-Status wurde in dieser Studie für diese Altersgruppe erhoben, bezieht sich jedoch auf alle Krankheitsstadien, weshalb diese Angaben nicht direkt auf unsere Fragestellung anwendbar sind (ECOG 0 39,4 %, ECOG 1 45,0 %, ECOG 2 13,5 %, ECOG 3 1,2 %, unbekannt 0,9 %). Es weisen demnach 97 % Patienten einen ECOG-Status 0 bis 2 auf. Ein ECOG-Status 4 wurde in dieser Publikation nicht aufgeführt. Da der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem *NSCLC* (87,3 %) sehr hoch ist, ist anzunehmen, dass fast alle dieser Patienten einen ECOG-Status 0-2 aufweisen.

Eine Publikation von Buccheri et al., 1996 (32) bezieht sich auf Patienten ($n = 536$) mit Lungenkarzinom unterschiedlicher Histologie (Anteil von *NSCLC* 87 %). Der ECOG-Status ist in diesem Patientenkollektiv wie folgt verteilt: ECOG 0 = 55 (10,3 %), ECOG 1 = 211 (39,4 %), ECOG 2 = 214 (39,9 %), ECOG 3 = 51 (9.5 %), ECOG 4 = 5 (0.9 %). 89,6 % der Patienten befinden sich demnach in einem ECOG-Status 0 bis 2 und 10.4 % in einem ECOG-Status 3 und 4. Der Anteil von Patienten mit fortgeschrittenem Stadium IIIB und IV liegt in dieser Studie bei 61.0%. Die Daten lassen sich nicht direkt auf die vorliegende Fragestellung anwenden, da der ECOG-Status sich auf alle Krankheitsstadien und sich sowohl mit Patienten mit *NSCLC* als auch *SCLC* beziehen. Es wird allerdings deutlich, dass auch hier der Hauptanteil der Patienten mit fortgeschrittenen *NSCLC* sich in einem ECOG-Status 0 bis 2 befinden dürfte.

In unserer nachfolgenden Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die Daten aus der Studie von Vardy et al., 2009, (30) zu Grunde gelegt, da diese direkt auf die vorliegende Fragestellung anwendbar sind und unter Berücksichtigung der beiden anderen Publikationen (31), (32) als eine konservative Variante zur Berechnung der Jahrestherapiekosten zu verstehen ist.

Auf Basis der im Abschnitt 3.2.3 bestimmten Zielpopulation wird die Anzahl der Patienten mit zweckmäßiger Vergleichstherapie wie folgt berechnet:

Zielpopulation (**484 Patienten**) * der Anteil von Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem *NSCLC* und ECOG 0 bis 1 und 90 % der Patienten mit ECOG 2 (78,7 %) = 381 Patienten

Somit ergeben sich insgesamt **381 Patienten** mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem, ALK-positivem *NSCLC* und ECOG-PS 0-2, die für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed oder Docetaxel in der GKV-Bevölkerung in Frage kommen. 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 Wichtung ergibt sich aus der Verteilung, die bei den in PROFILE 1007 eingeschlossenen Patienten zu beobachten war und bildet daher die Versorgungsrealität ab. Für eine Population von $n = 103$ **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 3-9 entnommen werden. Die Jahreskosten für die Medikamente wurden folgendermaßen berechnet:

Crizotinib

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 7.7036,31 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 390,97 € - 405,69 € = 77.427,28 € - 77.442,00 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Zielpopulation für die Therapie mit Crizotinib ergibt sich insgesamt die GKV-Jahrestherapiekosten für das bewertete Arzneimittel in Höhe von 37.474.803,52 € - 37.481.928,00 € (77.427,28 € - 77.442,00 € * 484 Patienten).

Pemetrexed

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten von 6.4675,14 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 2.770,10 € - 3.132,94 € = 67.445,24 € - 67.808,08 € pro Patient pro Jahr

Unter Zugrundelegung der angenommenen Zielpopulation für die Therapie mit Pemetrexed ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten für diese zweckmäßige Vergleichstherapie in Höhe von insgesamt 14.908.440,79 € - 14.988.644,80 € (67.445,24 € - 67.808,08 € * 381 Patienten * 58 %).

Docetaxel

Jahrestherapiekosten pro Patient = Arzneimittelkosten in Höhe von 25.165,27 € pro Patient pro Jahr + Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 3.486,99 € - 3.677,69 € = 28.652,26 € - 28.842,96 € pro Patient pro Jahr.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation für die Therapie mit Docetaxel ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten für diese zweckmäßige Vergleichstherapie in Höhe von insgesamt 4.586.285,65 € - 4.616.810,46 € ($28.652,26 \text{ €} - 28.842,96 \text{ €} * 381 \text{ Patienten} * 42 \%$).

ZVT (Pemetrexed oder Docetaxel)

Für die Jahrestherapiekosten der ZVT (Pemetrexed oder Docetaxel) pro Patient ergeben sich in Folge der vorzunehmenden Wichtung Kosten in Höhe von $(67.445,24 \text{ €} * 0,58) + (28.652,26 \text{ €} * 0,42) = 51.152,19 \text{ €}$ bis $(67.808,08 \text{ €} * 0,58) + (28.842,96 \text{ €} * 0,42) = 51.442,73 \text{ €}$.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation für die ZVT (Pemetrexed oder Docetaxel) ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten für diese zweckmäßige Vergleichstherapie in Höhe von insgesamt 19.494.726,44 € - 19.605.455,25 € ($51.152,19 \text{ €} - 51.442,73 \text{ €} * 381 \text{ Patienten}$).

Best Supportive Care

Für die Jahrestherapiekosten der BSC pro Patient ergeben sich die in Kapitel 3.3 ausführlich dargestellten Kosten in Höhe von 51.152,19 € - 51.442,73 €. Diese ergeben sich als kompensatorische Einsparung, die daraus resultieren, dass die betroffenen Patienten durch Crizotinib wieder einer Therapieoption zugänglich gemacht werden.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation für BSC ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt 5.262.932,75 € - 5.292.825,88 € ($51.152,19 \text{ €} - 51.442,73 \text{ €} * 103 \text{ Patienten}$).

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 sollten 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 484 Patienten geschätzt.

Da mit Crizotinib erstmals eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit ALK-positivem NSCLC zur Verfügung steht, wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsanteil 100 % betragen wird.

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

Entfällt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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 XALKORI®, Alimta®, Docetaxel Hospira (5), (6), (7) identifiziert.

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (12).

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Liste mit dem Informationsstand 15.09.2012 (16-17, 24-27).

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

Die EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (29).

Für die Angaben zu den epidemiologischen Kennzahlen wird auf die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.2.3 verwiesen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining Best Supportive Care. J Clin Oncol. 2008;26(31):5139-40.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2012 Mar 29. Berlin2012. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2012 Mar 29: Bundesministerium für Gesundheit; 2012. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1470/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_BAnz.pdf.

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. Fachinformation. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Pfizer; 2012.

6. Lilly. Fachinformation. ALIMTA. Bad Homburg: Lilly Deutschland GmbH; Stand: Okt. 2011.

7. Hospira. Fachinformation. Docetaxel Hospira 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. München: Hospira Deutschland GmbH; Stand: 2010.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-011, Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. 2012.

9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.

10. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012;23(Supplement 7):vii56-64.

11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer 2011 [cited 2012 Mar 22].

12. WiDO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Köln: DIMDI; 2012.

13. Lapp. Das Herzkatheterbuch. Auszug. Das Herzkathederbuch: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p. 115-9.

14. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten. Körpermaße nach Altersgruppen. Ergebnisse des Mikrozensus 2009. Statistisches Bundesamt; 2009 [cited 2012 Jun 25]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html;jsessionid=AE13584BD96AB4C069C224DCC567C389.cae1>.

15. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., editors; 2012 [cited 2012 Apr 02]. Available from: http://www.rki.de/cln_109/nn_199884/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/kid2012,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2012.pdf.

16. Lauer-Taxe online. Preisinfo. ALIMTA 500 mg Pulver Trockensubstanz o. Loesungsm. Stand: Sep 2012 [cited 2012 Sep 15].

17. Lauer-Taxe online. Preisinfo. DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konz. z. Herst. e. InfL. Stand: Sep 2012 [cited 2012 Sep 15].
18. Pompen M, Gok M, Novak A, van Wuijtswinkel R, Biesma B, Schramel F, et al. Direct costs associated with the disease management of patients with unresectable advanced non-small-cell lung cancer in The Netherlands. Lung Cancer. 2009 Apr;64(1):110-6.
19. 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10. 2009.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil. Datum der Veröffentlichung: 01. Oktober 2012.
21. KVSH. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung". Anlage 1 zur Ergänzungsvereinbarung. Version vom 20.12.2011. 2011.
22. KVWL. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 BMV) vom 04.08.2010. 2010.
23. KV Nordrhein. Übersicht der Symbol-Nummern, die in den Verträgen der KV Nordrhein verwendet werden. Stand 01.07.2012 2012.
24. Lauer-Taxe online. Preisinfo. DEXAMETHASON acis 4 mg Tabletten. Stand: Sep 2012 [cited 2012 Sep 15].
25. Lauer-Taxe online. Preisinfo. Fortecortin 8mg Tabletten. 2012 [cited 2012].
26. Lauer-Taxe online. Preisinfo. FOLVERLAN 0,4mg Tabletten. Stand: Sep 2012 [cited 2012 Sep 15].
27. Lauer-Taxe online. Preisinfo. B12 ROTEXMEDICA Ampullen. Stand: Sep 2012 [cited 2012 Sep 15].
28. Pfizer. Crizotinib (PF-02341066). Day 120 Clinical Data Addendum. Crizotinib. Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2012 Feb 17. 2012.
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), editor. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2012. Berlin 2012.
30. 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.
31. 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.
32. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG Performance Status Scoring in Lung Cancer: A Prospective, Longitudinal Sstudy of 536 Patients From a Single Institution. Eur J Cancer. 1996;32A(7):1135-41.

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 Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Die Beurteilung von ALK-positivem NSCLC sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von XALKORI® ist zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich), bei kontinuierlicher Einnahme. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Die Fortführung der Behandlung nach objektiver Krankheitsprogression kann bei ausgewählten Patienten individuell erwogen werden, es wurde jedoch kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen.

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.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (bestimmte Protease-Inhibitoren 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.

Ebenfalls sollte die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, wozu unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut gehören, vermieden werden.

Dosismodifikation

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/ oder eine Dosisreduktion erforderlich werden; in diesem Fall sollte die Dosierung 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 hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität sind in den nachfolgenden beiden Tabellen aufgeführt.

Tabelle 3-O: XALKORI® Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten^a

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

^a ausser Lymphopenie^b National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events^c Bei Wiederauftreten sollte die Dosierung bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 unterbrochen werden, dann sollte die Dosierung mit einmal täglich 250 mg wieder aufgenommen werden. XALKORI® muss permanent abgesetzt werden im Fall von wiederauftretenden Grad-4-Toxizitäten.

Tabelle 3-P: XALKORI® Dosismodifikation – Nicht-hämatologische Toxizitäten

CTCAE ^a Grad	XALKORI®-Behandlung
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin $\leq$ Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg ^b
Erhöhung der ALT oder AST Grad 2, 3 oder 4 mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Therapieabbruch
Pneumonitis jeglichen Grades ^c	Therapieabbruch
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 , dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg ^b
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events^b Bei erneutem Auftreten Unterbrechung bis Erholung auf Grad ≤ 1 , dann mit einer Dosis von 250 mg einmal täglich fortfahren. Bei erneutem Auftreten einer Toxizität vom Grad 3 oder 4 permanenter Therapieabbruch.^c Nicht auf eine Progression des NSCLC, andere pulmonale Erkrankungen, Infektionen oder Bestrahlungsfolgen zurückzuführen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

XALKORI® wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. In den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit $AST > 2,5 \times ULN$ (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 (siehe Tabelle 3-O). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI® nicht angewendet werden,

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance [CLcr] 60 bis 90 ml/min) und mäßiger Nierenfunktionsstörung (CLcr 30 bis 60 ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. In den Studien A und B waren die niedrigsten Konzentrationen im *Steady State* in diesen zwei Gruppen denjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion ähnlich (CLcr > 90 ml/min). Es liegen keine Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und einer Nierenerkrankung im Endstadium vor. Deshalb können keine formellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die klinischen Studien mit XALKORI® schlossen nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ein, um eine Aussage treffen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere Patienten. Von den 125 Patienten in Studie A waren 18 (14 %) 65 Jahre oder älter. Von den 261 Patienten in Studie B waren 30 (11 %) 65 Jahre oder älter (siehe Abschnitt 5.2). In Anbetracht der begrenzten Daten zu dieser Patientensubgruppe können bis zum Vorliegen weiterer Daten keine formellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

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

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Crizotinib oder einem der Hilfsstoffe.

Schwere Leberfunktionsstörung

Interaktionen

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

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Crizotinib

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Inhibitoren kann zu erhöhter Crizotinib-Plasmakonzentration führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren (bestimmte Protease-Inhibitoren 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. Darüber hinaus wurde der Einfluss von CYP3A-Inhibitoren auf die Crizotinib-Exposition im *Steady State* nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A-Indukoren kann zu verringerter Crizotinib-Plasmakonzentration führen. 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.

Einfluss von Crizotinib auf andere Arzneimittel

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. Falls die kombinierte Gabe erforderlich ist, muss eine enge klinische Kontrolle erfolgen.

In einer *In-vitro*-Studie mit humanen Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass Crizotinib Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-regulierte Enzyme induzieren kann (z. B. CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1 mit Ausnahme von CYP3A4). Es wird deshalb 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 verändert werden kann.

Der inhibierende Effekt von Crizotinib auf UGTs, insbesondere auf UGT1A1, ist nicht bewiesen. Deshalb ist bei Kombination von Crizotinib mit UGT-Substraten, wie z. B. Paracetamol, Morphin oder Irinotecan Vorsicht geboten.

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.

Schwangerschaft / Stillzeit

Schwangerschaft

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

Gebärfähige Frauen respektive Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie und während mindestens 90 Tagen nach Therapie-Ende geeignete Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Crizotinib bei schwangeren Frauen vor. XALKORI® kann bei Verabreichung an Schwangere aufgrund des Wirkmechanismus zu einer Schädigung des Fötus führen. XALKORI® darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist klar notwendig. In diesem Falle oder wenn eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten während der Therapie schwanger wird, sollten die Patientin bzw. die Partnerin auf das potentielle Risiko für den Fötus hingewiesen 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.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

XALKORI® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren oder Bedienen von Maschinen wird jedoch zu Vorsicht geraten, da bei den Patienten während der Behandlung mit XALKORI® Beschwerden wie Sehstörungen, Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Fertilität

Basierend auf nicht klinischen Untersuchungen könnte die Behandlung mit XALKORI die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen. Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung hinsichtlich einer Konservierung der Fruchtbarkeit beraten lassen.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit XALKORI® berichtet. Die Behandlung einer Überdosierung mit XALKORI® sollte die allgemeinen unterstützenden Maßnahmen beinhalten. Es existiert 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 oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 Zulassungsinhaber 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 Zulassungsinhaber 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 Diarrhoe oder Erbrechen).
3. XALKORI® sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten,
 - a. die eine Prädisposition für oder eine Vorgeschichte von QTc-Verlängerung haben,
 - b. die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.
 4. Wenn XALKORI® bei diesen Patienten eingesetzt wird, sollte eine regelmäßige Überwachung mittels Elektrokardiogramm und Elektrolytbestimmung in Betracht gezogen werden.
 5. Patienten, die eine Grad-3-QTc-Verlängerung entwickeln, sollten XALKORI® bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 absetzen, und dann die Behandlung mit zweimal täglich 200 mg wieder aufnehmen.
 6. Patienten, die eine Grad-4-QTc-Verlängerung entwickeln, sollten die Therapie mit XALKORI® dauerhaft abbrechen.
 7. XALKORI® kann Sehstörungen, einschließlich Diplopie, Photopsie, verschwommenes Sehen, beeinträchtigtes Sehen und Glaskörpertrübungen verursachen.
 8. Ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Sehstörungen andauern oder sich verstärken.
 9. Die gleichzeitige Anwendung von XALKORI® mit starken CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden.
 10. Die Notwendigkeit, die Patienten über das Risiko von QTc-Verlängerung und Sehstörungen zu beraten, und sie darüber zu informieren, welche Symptome und Anzeichen sie beachten sollen und welche Maßnahmen zu treffen sind
 11. 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.

3.4.3 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 wird 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, informieren wird. Mit dem Beitrag von Patientenorganisationen soll sichergestellt werden, dass das Informationsmaterial seinem Zweck gerecht wird, umfassende und leicht verständliche Informationen bereitzustellen. Diese Broschüre wird zum Zeitpunkt der

Zulassungserteilung in Europa vorliegen. Sie wird alle relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit besonderem Augenmerk auf Sehstörungen und die QTc-Verlängerung wie gefordert behandeln.

Daneben wird ein separater Therapiemanagement-Leitfaden erstellt, der andere medizinische Fachkreise, darunter auch Allgemeinärzte, über relevante Aspekte in Zusammenhang mit einer Crizotinib-Behandlung informiert.

Die Zusammenfassung der vorgeschlagenen Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen, um wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und wichtige fehlende Information zu adressieren, wird in der nachfolgenden Tabelle ausführlich angegeben.

Tabelle 3-Q: Die tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
Wichtiges identifiziertes Risiko		
Hepatotoxizität	Routine Pharmakovigilanz einschließlich eines speziellen Fragebogens, um kritische hepatotoxische Ereignisse zu erfassen. Es ist eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz Studie vorgesehen, um eine auftretende Hepatotoxizität genauer spezifizieren zu können. Kontrollstudie (A8081038) ist geplant.	Eine Erhöhung der ALT und AST Werte ist als sehr häufig auftretende Crizotinibassoziierte Reaktion in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Dosisanpassungen bei einer Erhöhung der ALT oder AST Grad 3-4 (mit Gesamtbilirubins Grad <2: Unterbrechen bis Erholung auf Grad ≤1 oder Ausgangswert, dann mit einer Dosis von 200 mg zweimal täglich fortfahren; und Therapieabbruch bei Erhöhung der ALT oder AST Grad 2-4 mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins Grad 2-4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse). Entsprechend Abschnitt 4.4 der Fachinformation sollte Crizotinib nicht bei Patienten mit schwerwiegender Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) verwendet werden. Zum Monitoring sollte ein Leberfunktionstest (inkl. ALT und Gesamtbilirubin) als klinischer Parameter einmal pro Monat durchgeführt werden. Und für Patienten mit Erhöhung der ALT oder AST Grad 2-4 sollte der Leberfunktionstest häufiger wiederholt werden. Für Patienten mit starker Erhöhung der ALT oder AST siehe den Abschnitt 4.2 der Fachinformation.
Pneumonitis	Routine Pharmakovigilanz Es ist eine 3-jährige multinationale „post-approval“ datenbankbasierende Pharmakovigilanz Studie vorgesehen, um eine auftretende Pneumonitis genauer spezifizieren zu können. Kontrollstudie (A8081038) ist geplant.	Der Abschnitt 4.4 der Fachinformation gibt an, dass Patienten beim Auftreten von pulmonalen Symptomen, die auf eine Pneumonitis hinweisen können, überwacht werden sollten. Sollte die Pneumonitis nicht auf eine Progression des NSCLC oder andere pulmonale Erkrankungen, Infektionen oder Bestrahlungsfolgen zurückzuführen sein, sollte die Therapie mit Crizotinib dauerhaft abgebrochen werden.. Pneumonitis ist als eine häufig mit Crizotinibassoziierte Reaktion aufgelistet, siehe auch den Abschnitt 4.8 der Fachinformation.
QTc Intervall Verlängerung	Routine Pharmakovigilanz Eine zusätzliche Pharmakovigilanz QTc Substudie A8081007 mit Patienten aus	Abschnitt 4.4 der Fachinformation gibt an, Crizotinib sollte bei Patienten mit bekannter QTc-Verlängerung, mit Prädisposition zu einer QTc-Verlängerung oder unter Medikamenten, die eine solche

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
	Studie A8081005 ist geplant. Ferner eine multinationale datenbankbasierende retrospektive Kontrollstudie (A8081038) ist geplant.	bekanntermaßen auslösen können, mit Vorsicht zur Anwendung kommen. Monitoring des Elektrokardiogramms (EKG) und der Elektrolyte. Bei der Verabreichung von Crizotinib an solche Patienten sollten regelmäßige Überprüfungen des EKG und der Elektrolyte in Erwägung gezogen werden. Für Patienten, die eine QTc-Verlängerung aufweisen, siehe den Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird zur Dosisreduktion folgendes empfohlen: QTc-Verlängerung Grad 3: Unterbrechung bis Erholung auf Grad ≤ 1 , dann mit einer Dosis von 200 mg zweimal täglich fortfahren. QTc-Verlängerung Grad 4: Therapieabbruch. QTc-Verlängerung im EKG ist als eine häufig medikament-assoziierte Reaktion in Kapitel 4.8 der Fachinformation aufgelistet. Leitfaden für Fachpersonal wird erstellt
Bradykardie	Routine Pharmakovigilanz Eine multinationale datenbankbasierende retrospektive Kontrollstudie (A8081038) ist geplant.	Bradykardie ist als eine häufig Crizotinib-assoziierte Reaktion in der Fachinformation aufgelistet, siehe den Abschnitt 4.8 der Fachinformation.
Sehstörung	Routine Pharmakovigilanz Nebenwirkungsmeldungen aus laufenden Studien werden weiterhin bewertet. Dies betrifft insbesondere die Studie A8081001. Eine multinationale Datenbankbasierende retrospektive Kontrollstudie (A8081038) ist geplant.	Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Eine ophthalmologische Beurteilung sollte vor Beginn der Behandlung und bei Auftreten von neuen Sehstörungen und einer Verschlechterung in Erwägung gezogen werden. Abschnitt 4.7 der Fachinformation: Patienten sollten beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, falls Sehstörungen auftauchen. Sehstörung ist als sehr häufig Crizotinib-assoziierte Reaktion in der Fachinformation aufgelistet, siehe den Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Eine Patienteninformationsbroschüre wird erstellt
Wichtige potentielle Risiken		
Nieren-Zyste	Routine Pharmakovigilanz	Nieren-Zyste ist als eine nicht häufig medikament-assoziierte Reaktion in der Fachinformation aufgelistet, siehe den Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
Ödem	Routine Pharmakovigilanz	Ödem ist als eine sehr häufig medikament-assoziierte Reaktion in der Fachinformation aufgelistet, siehe den Abschnitt 4.8 der Fachinformation.
Leukopenie	Routine Pharmakovigilanz	Leukopenie ist als häufig medikament-assoziierte Reaktion in der Fachinformation aufgelistet, siehe den Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Für Hepatotoxizität sind folgende Dosismodifikation zu empfehlen: Leukopenie Grad 3: Unterbrechung bis Erholung auf Grad ≤ 2, dann mit einer gleichen Dosis fortfahren. Im Fall einer Rückkehr: Unterbrechung bis Erholung auf Grad < 2, dann mit einer Dosis von 250 mg einmal pro Tag fortfahren. Leukopenie Grad 4: Unterbrechung bis Erholung auf Grad ≤ 2, dann mit einer Dosis von 200 mg zweimal täglich fortfahren.
Neuropathie	Routine Pharmakovigilanz	Neuropathie ist als sehr häufig medikament-assoziierte Reaktion in der Fachinformation aufgelistet, siehe den Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Für Neurotoxizität Grad 3 oder 4 sind folgende vorläufige Dosis-Einstellung zu empfehlen: Unterbrechen bis Erholung auf Grad ≤ 2 oder Ausgangswert, dann mit oder ohne Dosisreduktion fortfahren; oder Therapieabbruch.
Reproduktionstoxizität	Routine Pharmakovigilanz	Abschnitt 4.6 der Fachinformation: Gebärfähige Frauen oder Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während und für mindestens 90 Tage nach der Behandlung mit Crizotinib anwenden. Crizotinib kann bei Verabreichung an Schwangere aufgrund des Wirkmechanismus zu einer Schädigung des Fötus führen. In tierexperimentellen Studien wurde Reproduktionstoxizität beobachtet. Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Crizotinib bei schwangeren Frauen vor. Wenn Crizotinib während der Schwangerschaft verwendet wird, oder wenn eine Patientin oder die Partnerin

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
		eines Patienten während der Therapie schwanger wird, sollten die Patientin bzw. die Partnerin auf das potentielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden. Es ist nicht bekannt, ob Crizotinib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der möglichen Schädigung ist das Stillen während der Behandlung mit Crizotinib zu vermeiden. Basierend auf nicht klinischen Untersuchungen könnte die Behandlung mit Crizotinib die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe den Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Daher sollten mit dem Patienten vor Beginn einer Behandlung mit Crizotinib Strategien zur Erhaltung der Fruchtbarkeit besprochen werden.
Photosensitivität	Routine Pharmakovigilanz	Derzeit wird keine spezifische Aktivität zur Risikominimierung berücksichtigt.
wichtige fehlende Information		
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Routine Pharmakovigilanz Eine zusätzliche Phase 1 Pharmakovigilanz-Studie A8081012 ist geplant. Eine multinationale Datenbankbasierende retrospektive Kontrolle-Studie (inkl. dieser Patientenpopulation) ist geplant (A8081038).	Die in Abschnitt 4.2 der Fachinformation dargestellte Information basiert auf fehlenden Daten. Entsprechende Maßnahmen sind beschrieben.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Routine Pharmakovigilanz Eine zusätzliche Pharmakovigilanz-Studie A8081020. Eine multinationale Datenbankbasierende retrospektive Kontrolle-Studie (inkl. dieser Patientenpopulation) ist geplant (A8081038)..	Die in Abschnitt 4.2 der Fachinformation dargestellte Information ist basierend auf fehlenden Daten dieser Patienten-Subgruppe bereitgestellt.
Ältere Patienten	Routine Pharmakovigilanz Eine multinationale Datenbankbasierende retrospektive Kontrolle-Studie (inkl. dieser Patientenpopulation) ist geplant (A8081038).	In Abschnitt 4.2 der Fachinformation gibt an, dass wegen unzureichend untersuchter Patienten keine Aussage getroffen werden kann, ob ältere Patienten anders reagieren als jüngere Patienten. Daher können keine formellen Dosisempfehlungen gegeben werden.
Kinder und Jugendliche	Routine Pharmakovigilanz	In Abschnitt 4.2 der Fachinformation gibt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizotinib bei pädiatrischen Patienten

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
		unbekannt sind. Crizotinib sollte außer in klinischen Studien nicht in dieser Patientenpopulation angewendet werden.
Schwangerschaft und die gebärfähigen Frauen	Routine Pharmakovigilanz	Abschnitt 4.6 der Fachinformation beinhaltet Hinweise zur potentiellen fetalen Schädigung von Crizotinib. Gebärfähige Frauen sollten darauf hingewiesen werden, die Schwangerschaft während der Therapie zu vermeiden. Falls eine Patientin während der Therapie schwanger wird, sollten die Patientin bzw. die Partnerin auf das potentielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden. Empfehlung zur geeigneten Empfängnisverhütung während der Therapie und mindestens 90 Tagen nach dem Therapieende. Studienprotokolle von Pfizer geben deutlich Hinweise zur Anwendung des Schwangerschaftstests und der geeigneten Empfängnisverhütung während den Studien an.
Interaktion mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren	Routine Pharmakovigilanz Eine zusätzliche Pharmakovigilanz-Studie A8081001. Eine zusätzliche Pharmakovigilanz-Studie A8081035.	In Abschnitt 4.4 der Fachinformation gibt deutlich an, dass die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren sollte vermieden werden.
Patienten in Langzeitbehandlung	Routine Pharmakovigilanz Eine multinationale Datenbankbasierende retrospektive Kontrolle-Studie ist geplant (A8081038).	Die Therapieeffekte von Crizotinib während der und nach der Langzeitbehandlung sind noch nicht festgestellt. Derzeit wird keine spezifische Aktivität zur Risikominimierung berücksichtigt.

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 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.

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.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.4 dargestellten Informationen dienten der mit der European Medicines Agency (EMA) abgestimmte Risk Management Plan (1) und die Summary of Product Characteristics (SPC) (2) sowie die Fachinformation (3) für XALKORI®

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Pfizer. Risk Management Plan for XALKORI (Crizotinib) for the Treatment of Previously Treated Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK-)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Version 3.0. 2012 Jun 12. 2012.
2. Pfizer. Crizotinib Risk Management Plan. Version 2.0. Annex 2: Summary of Product Characteristics, Package leaflet. Stand 2012 Mar 14. 2011.
3. Pfizer. Fachinformation. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Pfizer; 2012.