

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceritinib (Zykadia[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)	14
Tabelle 3-3: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 2.....	24
Tabelle 3-4: Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts	25
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-6: Auswertung der Krebsregister ADT/KoQK	27
Tabelle 3-7: Anteil der NSCLC-Patienten in den verschiedenen Therapielinien	28
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-15: 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)	63
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	69
Tabelle 3-17: Dosisanpassungen für Zykadia® und Behandlungsempfehlungen für den Fall von Nebenwirkungen	78
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der ALK-Fusionsproteine bei NSCLC.....	12
Abbildung 3-2: Relatives Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium	15
Abbildung 3-3: Inzidenz- und Mortalitätsraten der zehn häufigsten Karzinome in Deutschland und Westeuropa.....	21
Abbildung 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland	22
Abbildung 3-5: Entwicklung der Inzidenz und Mortalität von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADR	Adverse drug reaction
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
bpm	Schläge pro Minute
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DILI	Drug-induced liver injury
ICD	International Classification of Diseases
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IU	International Unit
KIF5B	Kinesin family member 5B
KLC1	Kinesin light chain 1
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister

LENS	Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC
M/I-Index	Mortalität/Inzidenz-Index
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PSUR	Periodic Safety Update Report
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RMP	Risk-Management-Plan
SAPV	Spezialisierte ambulante palliative Versorgung
SCLC	Small cell lung cancer
SGB	Sozialgesetzbuch
TFG	Tropomyosin-receptor kinase fused gene
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale contre le Cancer
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organisation

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Entsprechend der Zulassungsindikation ist Ceritinib (Zykadia®) bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, indiziert (1). Im Rahmen der Beratung gemäß §8 AM-NutzenV hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ceritinib in diesem Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (2):

- Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommt: Docetaxel oder Pemetrexed.
- Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommt: Best Supportive Care (BSC).

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).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß §8 AM-NutzenV am 26. September 2014 durch den G-BA festgelegt (Beratungsanforderung 2014-B-061). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dokumentiert (2).

Entsprechend der Festlegung des G-BA wird im vorliegenden Nutzendossier für Patienten, die für eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Betracht kommen, die Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. „Oder“ wird in diesem Zusammenhang analog zur Definition des G-BA bei der Nutzenbewertung von Crizotinib dahingehend interpretiert, dass der Vergleich entweder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber Docetaxel oder gegenüber beiden – z. B. im Rahmen einer Studie wahlweise zum Einsatz kommenden – Wirkstoffen stattfinden kann (3).

Für die Frage, ob bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC eine Chemotherapie mit den genannten Substanzen zum Einsatz kommt, ist neben der Berücksichtigung des individuellen Wunsches des Patienten vor allem dessen Allgemeinzustand ausschlaggebend. Aus Sicht des G-BA kommt eine Chemotherapie dabei insbesondere für Patienten mit einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status von 0, 1 oder gegebenenfalls 2 in Betracht (2;4).

Für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommen (das heißt insbesondere Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 4, 3 oder gegebenenfalls 2), wird entsprechend der Festlegung des G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Als BSC wird dabei die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (2). Da sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel ergibt, wird der Nachweis des Zusatznutzens im vorliegenden Nutzen-dossier lediglich für die Population derjenigen Patienten, die für eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Betracht kommen, geführt. So ist weder anzunehmen, dass Ceritinib bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keine Wirksamkeit zeigt, noch ist davon auszugehen, dass mit einer rein unterstützenden Behandlung in dieser Population ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen ist als bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, bei deren Behandlung die deutliche Unterlegenheit von BSC gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel bereits in verschiedenen Studien belegt wurde (5;6).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation zu Ceritinib, der Niederschrift zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (Vorgangsnummer 2014-B-061) und den Unterlagen zur Nutzenbewertung von Crizotinib (Vorgangsnummer 2012-11-15-D-040). Die weitere verwendete Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „Pubmed“ und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: August 2015.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061. 2014 Sep 26.
- (3) Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 3A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-166/2012-11-07_Modul3A_Crizotinib.pdf. 2012 Nov 7.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. 2013 May 2.
- (5) Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2002;3 Suppl 2:S23-8.
- (6) 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;18:2095-103.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Lungenkarzinom ist ein vom respiratorischen Epithel ausgehender bösartiger Tumor der Lunge. Weltweit ist es eine der häufigsten Krebserkrankungen und für nahezu 20% der tumorbedingten Sterbefälle verantwortlich (1). Der folgende Abschnitt enthält eine kurze Übersicht über Klassifikation und Pathogenese der Erkrankung sowie Angaben zu Prognose und Klinik. Der Fokus liegt dabei auf Patienten der Zielpopulation von Ceritinib, die entsprechend der Zulassungsindikation erwachsene Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC umfasst (2).

Klassifikation

Für die Festlegung der Therapiestrategie sind die Klassifikation nach histologischen und molekularpathologischen Parametern sowie die Stadieneinteilung entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation von entscheidender Bedeutung.

Histologische Klassifikation

Histologisch wird zunächst zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) unterschieden. Das NSCLC, das mit einem Anteil von rund 85% den größten Teil der Lungenkrebsfälle ausmacht, wird wiederum in verschiedene Subentitäten differenziert, wobei Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome mit circa 45% bzw. 23% aller Lungenkrebsfälle die häufigsten Vertreter darstellen (3-5).

Molekularpathologische Klassifikation

Neben der histopathologischen Klassifikation hat in den letzten Jahren die molekulare Charakterisierung der Tumoren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Da das Tumorwachstum häufig durch die Inhibition eines einzelnen bzw. einiger weniger Onkogene effizient blockiert werden kann, bietet die Identifizierung dieser sogenannten onkogenen Treibermutationen die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie (6-10). Bei circa 2-7% der NSCLC finden sich

Genumlagerungen (Translokationen oder Inversionen), die das Gen für die Anaplastische Lymphomkinase (ALK) involvieren und zur Expression onkogener Fusionsproteine führen (11;12). Häufigster Fusionspartner des ALK-Gens ist dabei das EML4 (Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4)-Gen (13). Das entstehende Fusionsprotein umfasst neben der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne der ALK Teile von EML4 (Abbildung 3-1), die eine Liganden-unabhängige Oligomerisierung vermitteln und so zur konstitutiven Aktivierung der Kinase-Funktion des Proteins führen. Als Folge dessen kommt es zur Dysregulation der nachgeschalteten onkogenen Signalwege, was wiederum in einer gesteigerten Zellproliferation, einer verminderten Sensitivität gegenüber proapoptischen Signalen und schließlich in der unkontrollierten Expansion der Tumorzellen resultiert (11;13).

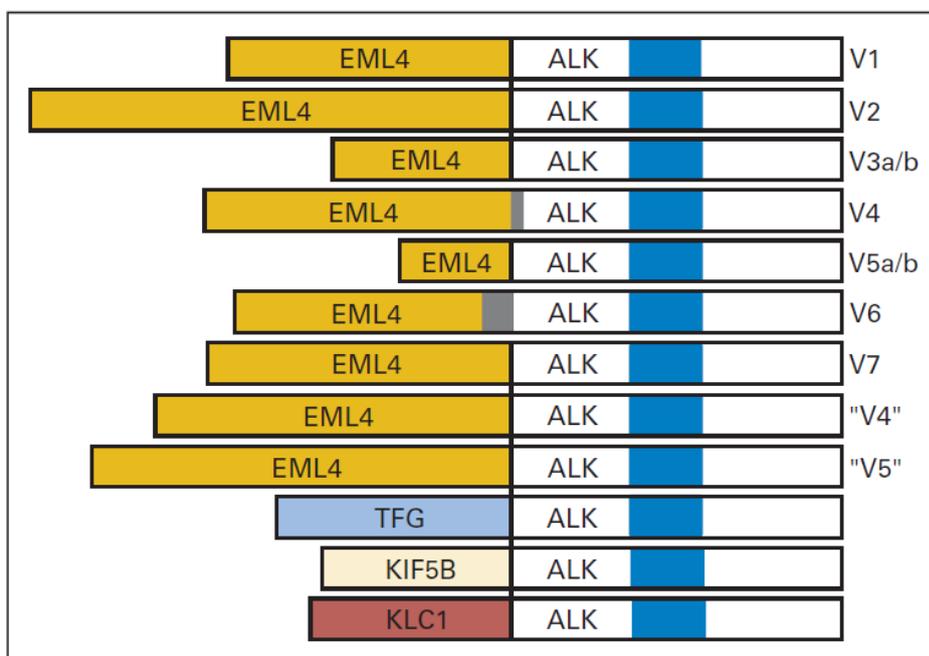


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der ALK-Fusionsproteine bei NSCLC

Häufigster ALK-Fusionspartner bei NSCLC ist das EML4-Gen. Insgesamt wurden mehr als 20 EML4-ALK-Varianten identifiziert, von denen 9 dargestellt sind. Weitere Fusionspartner sind TFG, KIF5B und KLC1. Die Proteinkinase-Domäne von ALK ist jeweils in dunkelblau dargestellt. Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; EML4, Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4; KIF5B, Kinesin family member 5B; KLC1, Kinesin light chain 1; NSCLC, Non-small cell lung cancer; TFG, Tropomyosin-receptor kinase fused gene. Quelle: Shaw AT und Engelman JA, 2013 (13).

Im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten sind Patienten mit ALK-positiven Tumoren jünger und häufiger Nicht- bzw. Leichtraucher. Darüber hinaus weisen ALK-positive Tumoren meist eine adenokarzinomatöse Histologie auf, während Mutationen des ALK-Gens in Plattenepithelkarzinomen nur äußerst selten identifiziert werden (14-17).

Stadieneinteilung: TNM-Klassifikation

Die Stadien der Erkrankung lassen sich gemäß den Empfehlungen der UICC (Union Internationale contre le Cancer) anhand der aktuellen TNM-Klassifikation beschreiben (3;18;19). Die mehrdimensionale Einteilung gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), des Lymphknotenbefalls (N-Status) und der Präsenz von Fernmetastasen (M-Status) an (Tabelle 3-1). Anhand dieser Klassifikation kann die Erkrankung grob in vier Stadien eingeteilt werden (Tabelle 3-2). Während der Tumor in den frühen Stadien (Stadium I und II) lokal auf die Lunge oder einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt ist, sind im Stadium III bereits größere Teile der Lunge oder weiter entfernt liegende Lymphknoten befallen. Eine chirurgische Resektion, die in den Stadien I und II und oft auch im Stadium IIIA noch möglich ist, kommt im Stadium IIIB gewöhnlich nicht mehr in Frage (20). Lungenkrebs mit Fernmetastasen (Stadium IV) stellt das Endstadium der Erkrankung dar und kann mit den heutigen Behandlungsmethoden nicht mehr geheilt werden (21).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (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 ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion ≤ 2 cm
T1b	Läsion > 2 cm ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm mit Befall von – Hauptbronchus ≥ 2 cm entfernt von Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Läsion > 3 bis 5 cm
T2b	Läsion > 5 bis 7 cm
T3	Tumor > 7 cm oder Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard oder Tumor im Hauptbronchus < 2 cm entfernt von Carina, aber Carina selbst frei oder Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge, getrennte Herde im gleichen Lungenlappen
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina Tumorherde in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

N: 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 supraclaviculären Lymphknoten
M: Metastasen	
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss; Tumorherde in kontralateraler Lunge
M1b	Fernmetastasen
Quelle: Goldstraw P et al. 2007 (18)	
Abkürzungen: TNM, Tumor-Node-Metastasis; UICC, Union Internationale contre le Cancer	

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Metastasen
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a, b
Quelle: Goldstraw P et al. 2007 (18)			
Abkürzungen: UICC, Union Internationale contre le Cancer			

Ätiologie und Pathogenese

Grundsätzlich entstehen Tumore durch genetische Veränderungen, die zur Dysregulation zellulärer Regulationsvorgänge wie Zellteilung und Apoptose führen (22;23). Die Exposition gegenüber kanzerogenen Substanzen kann diese Veränderungen begünstigen, weshalb sie Risikofaktoren für die Entstehung des Lungenkarzinoms darstellen. Der dominierende Risikofaktor ist der Tabakrauch (20). Weitere Risikofaktoren umfassen vor allem berufsbedingte Expositionen, wie Asbestfasern, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chrom VI-Verbindungen, Arsenverbindungen, Haloether, Quarzstaub und Nickelverbindungen. Daneben sind umweltbedingte Kanzerogene wie ionisierende Strahlung, Feinstaub und Industrie-/Verkehrsabgase für die Entstehung des Lungenkarzinoms mitverantwortlich (3;24). Eine genetische Disposition scheint insbesondere bei jüngeren Patienten von Bedeutung zu sein und könnte daher auch bei der Entstehung des ALK-positiven NSCLC eine Rolle spielen (3;14).

Prognose

Die Prognose von Patienten mit Lungenkrebs ist nach wie vor schlecht (25). Über 30% der Patienten versterben noch im Jahr der Diagnose (26), die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei nur 16-21% (27). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung (Abbildung 3-2) (28). In den fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV liegt das mediane Gesamtüberleben unter der Standardchemotherapie lediglich bei 8 bis 12 Monaten (20;29;30), nach 5 Jahren sind nur noch 4% der Patienten mit Fernmetastasen am Leben (28).

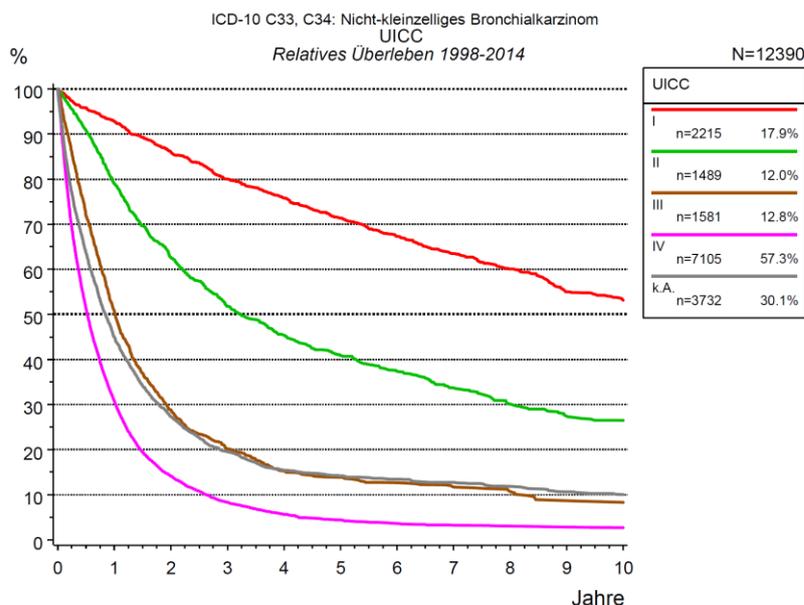


Abbildung 3-2: Relatives Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium

Quelle: Tumorregister München, 2016 (28).

Klinik

Während im Frühstadium meist keine typischen Symptome auftreten, ist die Erkrankung in den fortgeschrittenen Stadien mit einer ausgeprägten Tumorsymptomatik verbunden. Bedingt durch die lokale Tumorausbreitung kommt es zu Husten, Bluthusten, Atemnot und Thoraxschmerzen (20;31). Husten ist dabei eines der häufigsten Symptome und betrifft mit dem Fortschreiten der Erkrankung nahezu alle Patienten. Über 90% der Patienten leiden an Atemnot, einem oftmals schwerwiegenden Symptom, das häufig als bedrohlich empfunden wird und bis zur Panik führen kann (32-35). Durch die Beteiligung von nervalen und vasalen Strukturen kommen weitere Symptome hinzu, wie z. B. Heiserkeit bei Infiltration des N. recurrens, Plexusneuralgie durch Läsion des Plexus brachialis, Horner-Syndrom durch Beteiligung des Ganglion stellatum und die obere Einflusstauung durch Druck des Tumors auf die obere Hohlvene (Vena-cava-superior-Syndrom) (3;24).

Viele Patienten leiden außerdem unter unspezifischen Symptomen wie Fieber, Schwäche, Fatigue, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (20;31). Dazu kommen durch Fernmetastasen verursachte Symptome, die in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen variieren und beim Lungenkarzinom vor allem Knochen und Gehirn betreffen. So führen Knochenmetastasen oft zu erheblichen Schmerzen und Instabilitäten im betroffenen Knochen, während Hirnmetastasen schwerwiegende psychische, kognitive und neurologische Symptome wie Ausfallerscheinungen, epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Persönlichkeitsänderungen, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen hervorrufen können (3;36-38).

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC leiden somit unter einer ausgeprägten Symptomlast, die eine ernst zu nehmende Belastung für die Patienten darstellt und zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität führt. Die Belastung der Patienten durch Krankheitssymptome ist dabei im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen beim Lungenkarzinom besonders gravierend (32;39-41). Da es sich bei der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC um eine palliative Situation handelt, in der kein kurativer Therapieanspruch mehr besteht, stellen die Linderung der Krankheitssymptomatik sowie der Erhalt der Lebensqualität zentrale Therapieziele dar.

Definition der Zielpopulation von Ceritinib

Ceritinib ist ein oraler, selektiver Inhibitor der ALK-Proteinkinase, der spezifisch Wachstum und Entwicklung von Tumoren mit onkogenen ALK-Mutationen hemmt. Gemäß Zulassungsindikation ist Ceritinib indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden (2). Analog zur Definition des G-BA bei der Nutzenbewertung von Crizotinib wird für die Zielpopulation von Ceritinib davon ausgegangen, dass sich die Patienten in einem fortgeschrittenen, nicht mehr

mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV befinden (42). Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie in den tragenden Gründen zum Beschluss über die erste Nutzenbewertung von Ceritinib vom 17. Dezember 2015 festhält, wird außerdem davon ausgegangen, dass die Patienten bereits eine Therapie mit Crizotinib sowie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben (43;44). Die Crizotinib-Therapie kann dabei – gemäß der aktuell gültigen Zulassungsindikation von Crizotinib sowie den aktuellen Leitlinienempfehlungen (20;25;45) – entweder in der ersten Therapielinie oder in der zweiten Therapielinie nach der Platin-basierten Chemotherapie erfolgt sein (siehe Abschnitt 3.2.2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf

Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die Prognose von Lungenkarzinom-Patienten noch immer außerordentlich schlecht (20;25). In den fortgeschrittenen Stadien wird die verbleibende Überlebenszeit in Monaten gemessen (46). Zugleich ist die Erkrankung in diesem Stadium mit einer ausgeprägten Symptomlast sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (32;39-41).

Therapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC

Eine Heilung ist bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Allgemeinen nicht mehr zu erwarten. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern sowie tumorbedingte Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern oder zumindest so lange wie möglich zu erhalten (3;20). Therapiestandard in der ersten Linie war bislang eine Platin-basierte Chemotherapie, unter der jedoch lediglich Ansprechraten von 15-35% sowie ein medianes progressionsfreies Überleben von 4 bis 7 Monaten erreicht werden (47). Auch in der Zweitlinienchemotherapie (meist mit Docetaxel oder Pemetrexed) sind die Behandlungsergebnisse unbefriedigend: die Ansprechraten liegen bei 10-30%, das progressionsfreie Überleben im Median bei maximal 3 bis 4,2 Monaten (47-49). Mit der Einführung der zielgerichteten Therapie mit Crizotinib konnte bei Patienten mit vorbehandeltem, ALK-positivem NSCLC gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed erstmals eine deutliche Verbesserung der

Therapieresultate erreicht werden (49). Auch in der Erstlinientherapie zeigte sich Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Kombinationschemotherapie als überlegen und besitzt mittlerweile auch eine Zulassung für diese Indikation (45;50). Trotz der guten Therapieergebnisse unter Crizotinib erleiden die meisten Patienten jedoch innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn erneut einen Progress (50-52). Ursache für die Entwicklung einer solchen Therapieresistenz gegenüber Crizotinib ist häufig eine Punktmutation in der Kinasedomäne des ALK-Proteins oder eine Amplifikation des ALK-Genlokus (51;52).

Therapieoptionen nach Versagen von Crizotinib

Nach dem Versagen von Crizotinib sind die verfügbaren Therapieoptionen limitiert (47). Es bleibt die nunmehr in die dritte Therapielinie verschobene Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed sowie die rein unterstützende Behandlung mit Best Supportive Care (43). Darüber hinaus kommen mit Nivolumab, Nintedanib und Ramucirumab einige neuere Wirkstoffe in Betracht. Für alle drei Substanzen ergab sich in klinischen Studien eine Reduktion des Mortalitätsrisikos im Vergleich zu Docetaxel. So verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom von 9,4 Monaten unter Docetaxel auf 12,2 Monate unter Nivolumab (HR = 0,73 [0,59-0,89]; p = 0,002) (53). Auch für Nintedanib und Ramucirumab, die jeweils in Kombination mit Docetaxel eingesetzt werden, konnte im Vergleich zur alleinigen Docetaxel-Therapie eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 10,3 auf 12,6 Monate (HR = 0,83 [0,70-0,99]; p = 0,0359) bzw. von 9,1 auf 10,5 Monate (HR = 0,86 [0,75-0,89]; p = 0,023) gezeigt werden (54;55). Da die Therapie mit Ramucirumab jedoch mit einer Zunahme von schweren Nebenwirkungen verbunden ist (55), hält die NCCN (National Comprehensive Cancer Network)-Leitlinie den Einsatz von Ramucirumab unter Hinweis auf die erhöhte Toxizität und die nur geringe Verlängerung der Überlebenszeit nicht für angemessen (25). Im Hinblick auf Nivolumab muss – wie auch in der Fachinformation hervorgehoben wird – der verzögerte Wirkungseintritt des Medikaments beachtet werden, der insbesondere bei Patienten mit schlechten prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf zu einer erhöhten Zahl an frühen Todesfällen im Vergleich zu Docetaxel führt (56). Auch kann Nivolumab nur bei einem kleinen Teil der Patienten längerfristige Remissionen bewirken (53). Darüber hinaus konnten für keinen der drei Wirkstoffe im Vergleich zu Docetaxel Vorteile hinsichtlich einer Verbesserung bzw. Stabilisierung von Lebensqualität und Krankheitssymptomatik, einem zentralen Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet, nachgewiesen werden (55;57-61). Seit kurzem steht mit Pembrolizumab außerdem ein weiteres Medikament für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zur Verfügung, das gegenüber Docetaxel zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 8,5 Monaten auf 10,4 Monate führt (62). Die Zulassung umfasst jedoch ausschließlich Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (63). Daten zu patientenberichteten Zielgrößen liegen bislang noch nicht vor.

Therapie von Hirnmetastasen

Eine große Herausforderung bei der Behandlung des ALK-positiven NSCLC ist die Therapie von Hirnmetastasen, deren Auftreten mit einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden ist. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten (37;64;65). Generell ist das Lungenkarzinom durch eine hohe Inzidenz an Hirnmetastasen gekennzeichnet. Schätzungen gehen davon aus, dass circa 50% aller Patienten im Verlauf der Erkrankung intrakranielle Läsionen entwickeln (66). Dabei werden insbesondere zu Beginn der Drittlinietherapie nach Crizotinib bei vielen Patienten Hirnläsionen diagnostiziert, da sich eine Tumorprogression unter Crizotinib – vermutlich bedingt durch die limitierte Liquorpenetration des Moleküls (67;68) – bevorzugt im Gehirn manifestiert (69-72). Auch viele Chemotherapeutika wie Docetaxel oder Pemetrexed erreichen nur minimale intrakranielle Konzentrationen, da sie aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nur sehr eingeschränkt dazu in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bzw. mit Hilfe aktiver Effluxmechanismen wieder aus dem Gehirn hinaus transportiert werden (73-76). Ob Nivolumab, Pembrolizumab, Nintedanib und Ramucirumab eine intrakranielle Wirksamkeit besitzen, ist bislang noch nicht geklärt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem wirksamen und sicheren Medikament besteht, das die Prognose von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC nach Versagen von Crizotinib verbessern kann, zu einer Kontrolle der Krankheitssymptome sowie einer Stabilisierung der Lebensqualität führt und eine gute Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen besitzt. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) stellt im European Public Assessment Report (EPAR) zu Ceritinib fest, dass die Behandlungsmöglichkeiten insbesondere für Patienten, deren Erkrankung während oder kurz nach der Behandlung mit Crizotinib weiter fortschreitet, stark limitiert sind und ein hoher ungedeckter medizinischer Therapiebedarf für dieses Patientenkollektiv besteht (47).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ceritinib

Ceritinib inhibiert wie Crizotinib die ALK-Proteinkinase, zeichnet sich aber durch eine höhere Bindungsaffinität und eine verbesserte Selektivität aus (77;78). Zudem ist Ceritinib auch gegenüber den meisten Crizotinib-resistenten ALK-Mutanten aktiv (79). Dementsprechend können unter der Therapie mit Ceritinib auch nach Versagen von Crizotinib hohe Remissionsraten, eine effiziente Kontrolle der belastenden Krankheitssymptome sowie eine lang anhaltende Stabilisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt werden (80). Darüber hinaus ist Ceritinib dazu in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und so auch therapeutisch relevante Konzentrationen im

Liquor zu erreichen (47), was sich in der guten intrakraniellen Wirksamkeit des Medikaments widerspiegelt (81). Mit Ceritinib steht mehrfach vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die entscheidend dazu beiträgt, den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken. Um den betroffenen Patienten schnellstmöglich eine wirksame Therapieoption zur Verfügung zu stellen, hat die EMA Ceritinib bereits im Mai 2015 eine „bedingte Zulassung“ (Conditional Marketing Authorisation) auf Grundlage der Verordnung (EG) 507/2006 erteilt, die es in Einzelfällen, insbesondere bei lebensbedrohenden Erkrankungen, ermöglicht, ein Arzneimittel noch vor Abschluss der klinischen Prüfung auf den Markt zu bringen, wenn dadurch eine bestehende Versorgungslücke geschlossen werden kann (47;82). Ceritinib ist somit bereits seit über einem Jahr in Deutschland verfügbar und hat sich seitdem bereits im Versorgungskontext etabliert. So empfehlen sowohl nationale als auch internationale Leitlinien den Einsatz von Ceritinib bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC nach Versagen von Crizotinib (20;21;25).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Schätzungen für das Jahr 2012 gehen von 1,8 Millionen Neuerkrankungen aus (1). Insbesondere Männer sind davon betroffen mit 1,2 Millionen Neuerkrankungen weltweit und mit der höchsten geschätzten alterstandardisierten Inzidenzrate in Zentral- und Osteuropa (53,5 Fälle pro 100.000 Einwohner). Die Inzidenzraten bei Frauen sind niedriger und auch die geographische Verteilung variiert etwas. Die höchsten Inzidenzraten sind bei Frauen in Nordamerika (33,8 Fälle pro 100.000 Einwohner) und Nordeuropa (23,7 Fälle pro 100.000 Einwohner) festzustellen, was vermutlich hauptsächlich auf den bei Frauen gestiegenen Tabakkonsum in diesen Regionen zurückzuführen ist (1).

Die Mortalität bei Patienten mit Lungenkrebs ist nach wie vor hoch. So beträgt der weltweite Mortalität/Inzidenz-Index (M/I-Index = Anzahl der Lungenkrebstodesfälle/Anzahl der Neu-

erkrankungen) beim Lungenkarzinom 0,87, wobei sich die Mortalität parallel zur Inzidenz entwickelt (83). Auch in der Westeuropäischen Bevölkerung zeigt sich eine ähnlich hohe Mortalität im Vergleich zur Inzidenz (M/I-Index = 0,83) (Abbildung 3-3) (84). Mit insgesamt 1,59 Millionen Todesfällen stellt das Lungenkarzinom weltweit die häufigste Krebstodesursache dar. Schätzungen gehen davon aus, dass einer von fünf Krebstodesfällen dem Lungenkarzinom zuzuschreiben ist (1).

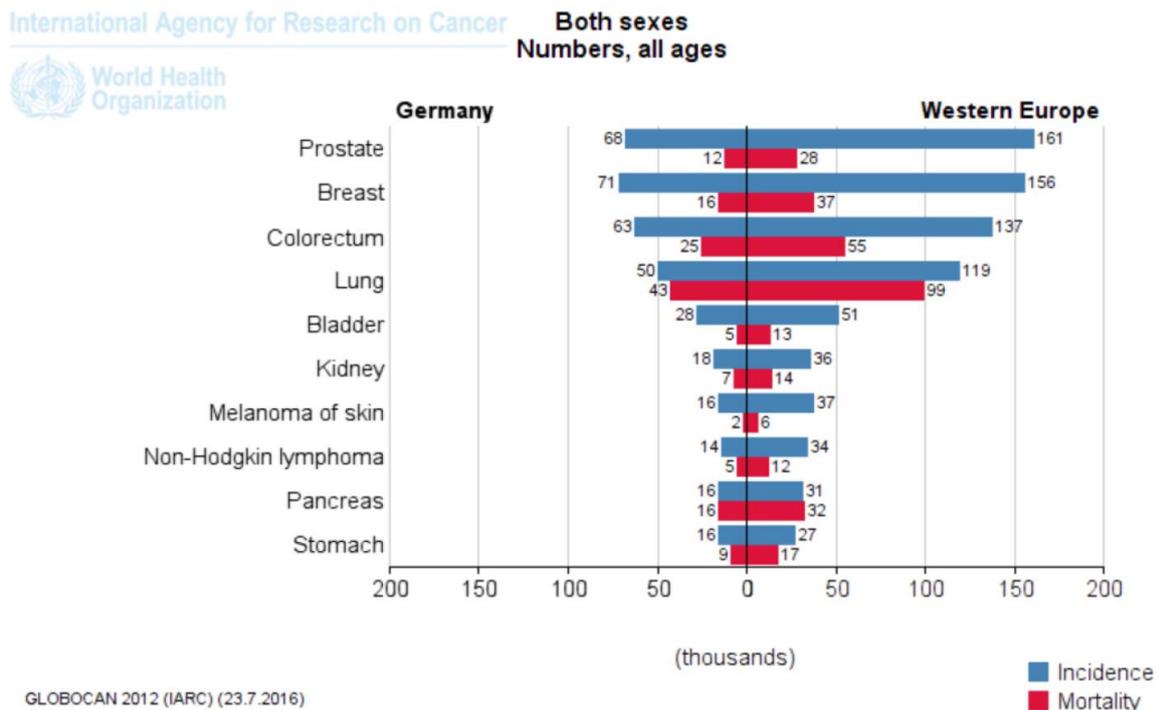


Abbildung 3-3: Inzidenz- und Mortalitätsraten der zehn häufigsten Karzinome in Deutschland und Westeuropa

Quelle: WHO, International Agency for Research on Cancer, 2012 (84).

In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 etwa 18.000 Frauen und 34.500 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34), ca. 14.800 Frauen und 29.700 Männer verstarben an der Erkrankung (Abbildung 3-4) (27). Somit ist Lungenkrebs in Deutschland mit einem Anteil von 25% weiterhin mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen (15%). Für das Jahr 2016 geht das Robert Koch-Institut von 35.000 Erkrankungsfällen bei Männern und 20.300 Fällen bei Frauen aus (27). Die 5-Jahres-Prävalenz wird für das Jahr 2012 mit 49.000 Fällen bei Männern und 29.200 Fällen bei Frauen angegeben (27).

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	35.270	17.710	34.490	18.030	35.000	20.300
rohe Erkrankungsrate ¹	90,0	43,1	87,8	43,9	87,5	49,1
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	61,3	27,4	59,1	27,7	56,0	30,1
mittleres Erkrankungsalter ³	70	68	70	69		
Sterbefälle	29.653	14.291	29.713	14.752		
rohe Sterberate ¹	75,7	34,8	75,6	35,9		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	50,6	20,9	49,8	21,3		
5-Jahres-Prävalenz	49.600	28.700	49.000	29.200		
	<i>nach 5 Jahren</i>		<i>nach 10 Jahren</i>			
absolute Überlebensrate (2011–2012) ⁴	14 (12–16)	19 (14–24)	9 (7–11)	13 (9–17)		
relative Überlebensrate (2011–2012) ⁴	16 (14–19)	21 (16–26)	12 (10–15)	16 (11–22)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland

Quelle: Robert Koch-Institut, 2015 (27).

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

Veränderungen hinsichtlich der Epidemiologie des Lungenkarzinoms in Deutschland sind hauptsächlich durch den geschlechtsspezifisch veränderten Tabakkonsum bedingt. Daher entwickeln sich die Morbiditäts- und Mortalitätsraten für Männer und Frauen in Deutschland derzeit eher gegenläufig. Einem Anstieg der Neuerkrankungsrate bei Frauen steht eine Stagnation der Inzidenz bei Männern gegenüber (Abbildung 3-5) (27). Ergebnisse des Mikrozensus 2013 zeigen, dass derzeit 24,5% der Deutschen aktiv rauchen. Männer rauchen dabei nach wie vor häufiger als Frauen (29,0% versus 20,3%) (85).

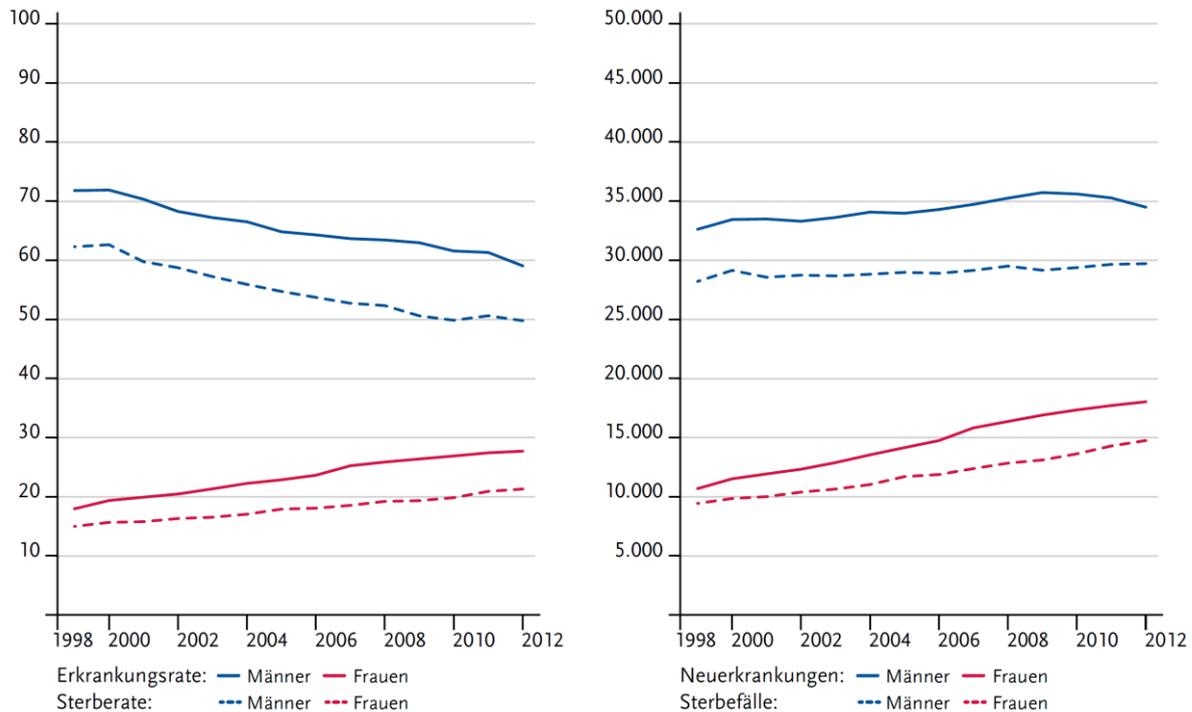


Abbildung 3-5: Entwicklung der Inzidenz und Mortalität von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland

Dargestellt sind die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten (je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach Europastandard; linke Graphik) sowie die absolute Zahl der Neuerkrankungen bzw. Sterbefälle (rechte Graphik) im zeitlichen Verlauf in Deutschland jeweils nach Geschlecht. Quelle: Robert Koch-Institut, 2015 (27).

Um abzuschätzen, inwieweit sich die Inzidenz des Lungenkarzinoms innerhalb der nächsten Jahre verändern wird, wurde eine Vorausberechnung auf Basis der publizierten Daten des Robert Koch-Instituts vorgenommen (27). Die Schätzung für die Jahre 2017 – 2021 erfolgte dabei anhand der durch das Institut angegebenen rohen Erkrankungsraten für die Jahre 2011, 2012 und der Prognose für 2016 sowie der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) (86).

Für Männer wurde eine konstante Inzidenzrate von 87,5 pro 100.000 angenommen (Fortführung der Prognose des Robert Koch-Instituts für 2016). Für Frauen wurde von einer weiteren Steigerung der Inzidenzrate ausgegangen, wobei die berichtete Steigerung von 2011 auf 2016 linear auf die Jahre 2017 – 2021 extrapoliert wurde. Wie die Ergebnisse in Tabelle 3-3 zeigen, ist nach dieser Abschätzung in Deutschland mit einem Anstieg der Inzidenz bei gleichzeitiger Verschiebung der Geschlechterverteilung zu rechnen. Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die getroffenen Annahmen die wahre Entwicklung der Inzidenzraten eventuell über- oder unterschätzen. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass Patienten mit

ALK-positivem NSCLC in der Regel jünger und häufiger Nicht- oder Wenigraucher sind als Patienten mit ALK-negativen Tumoren (14-17), und deshalb unklar ist, ob sich die angenommenen Veränderungen auch auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC übertragen lassen.

Tabelle 3-3: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 2

Jahr	Geschlecht	Bevölkerung (in 1.000)	Erkrankungsrate (pro 100.000)	Inzidenz (Neuerkrankungen)
2016	männlich	40.118	87,5	35.103
	weiblich	41.461	49,1	20.357
	gesamt	81.579		55.460
2017	männlich	40.246	87,5	35.215
	weiblich	41.511	50,3	20.880
	gesamt	81.757		56.095
2018	männlich	40.340	87,5	35.298
	weiblich	41.540	51,5	21.393
	gesamt	81.880		56.691
2019	männlich	40.399	87,5	35.349
	weiblich	41.546	52,7	21.895
	gesamt	81.945		57.244
2020	männlich	40.423	87,5	35.370
	weiblich	41.530	53,9	22.385
	gesamt	81.953		57.755
2021	männlich	40.413	87,5	35.361
	weiblich	41.489	54,1	22.446
	gesamt	81.902		57.807

Aufgrund der zunehmenden Inzidenz kann – unter der Annahme einer annähernd gleichbleibenden Sterblichkeit – davon ausgegangen werden, dass es zu einem Anstieg der Prävalenz des Lungenkarzinoms kommt, der insbesondere auf eine Zunahme der Prävalenz bei Frauen zurückzuführen ist. Für die Jahre 2011 und 2012 berichtet das Robert Koch-Institut geschlechterspezifische 5-Jahres-Prävalenzen, die in Abbildung 3-4 dargestellt sind (27). Auf Basis dieser Angaben wurde die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz bis 2021 unter der Annahme einer konstanten linearen Steigung bei Frauen sowie einer gleichbleibenden Prävalenz bei Männern kalkuliert (Tabelle 3-4). Demographische Bevölkerungsentwicklungen wurden bei dieser Schätzung nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-4: Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts

5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms			
Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2011	49.600	28.700	78.300
2012	49.000	29.200	78.200
2016	<i>49.000</i>	<i>31.200</i>	<i>80.200</i>
2017	<i>49.000</i>	<i>31.700</i>	<i>80.700</i>
2018	<i>49.000</i>	<i>32.200</i>	<i>81.200</i>
2019	<i>49.000</i>	<i>32.700</i>	<i>81.700</i>
2020	<i>49.000</i>	<i>33.200</i>	<i>82.200</i>
2021	<i>49.000</i>	<i>33.700</i>	<i>82.700</i>

Eigene Berechnungen sind kursiv gedruckt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ceritinib	111 – 660	95 – 568

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle

Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Ceritinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium IIIB oder IV) (2). Gemäß dieser Zulassungsindikation wurde die Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten in Tabelle 3-5 näher eingegrenzt. Ausgehend von der Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland erfolgte die Berechnung dabei schrittweise unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien:

- Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC
- Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV
- Anteil der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren
- Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB oder IV) in der dritten Therapielinie nach Chemotherapie und Crizotinib

Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wurde mittels einer umfangreichen Registerauswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) bestimmt. Diese Analyse ist die umfassendste Auswertung deutscher Krebsregister und beruht auf Informationen aus insgesamt 33 Krebsregistern in 10 Bundesländern. Auf dem Deutschen Krebskongress 2014 wurde eine Auswertung präsentiert, für die in der Zeit von 2002 bis 2011 Datensätze von über 180.000 Lungenkrebspatienten zusammengeführt wurden (87). Aus der Präsentation lässt sich ableiten, dass der Anteil der Patienten mit NSCLC bezogen auf alle Lungenkrebsfälle bei 82,03% liegt (Tabelle 3-6). Da die genannte Quelle grundsätzlich eine hohe Repräsentativität und Verlässlichkeit besitzt, zugleich aber unklar ist, inwieweit Daten anderer deutscher Register bereits im Datensatz der ADT enthalten sind, wurden die Ergebnisse einzelner Tumorregister nicht gesondert berücksichtigt. Darüber hinaus stimmt der dargestellte Wert gut mit dem Wert von 85% überein, der sich in der internationalen Literatur sowie den aktuellen Leitlinien findet (4;24;88;89).

Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV

Der Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV lässt sich ebenfalls aus der Auswertung der Krebsregister ADT/KoQK ableiten (87). Hier findet sich ein Anteil von 58,76% (Tabelle 3-6). Analog zur Vorgehensweise oben wurden hierbei ebenfalls keine weiteren Registerdaten herangezogen.

Tabelle 3-6: Auswertung der Krebsregister ADT/KoQK

Grundgesamtheit		Subgruppe	
Patientenzahl (N)	Population	Population	Anteil (n, %)
157.704	Lungenkrebs	Patienten mit NSCLC	129.364 (82,02%)*
129.364	NSCLC	Patienten im Stadium IIIB	10.990 (8,50%) [†]
		Patienten im Stadium IV	65.026 (50,27%) [†]
		Patienten im Stadium IIIB/IV	76.016 (58,76%)

* Der angegebene Wert wurde aus der Darstellung des Gesamtüberlebens für die Subgruppen nach Histologie ermittelt. In diese Analyse gingen 157.704 Patienten ein, wobei die Zahl der SCLC-Patienten 28.340 betrug.
[†] Der angegebene Wert wurde aus der Darstellung des Gesamtüberlebens nach Krankheitsstadium ermittelt.
 Abkürzungen: ADT, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK, Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC, Non-small cell lung cancer; SCLC, Small cell lung cancer

Anteil der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren

Der Anteil der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren wurde bereits häufig im Rahmen klinischer Studien beschrieben und wird im Allgemeinen mit 2%-7% angegeben (12;88).

Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB oder IV) in der dritten Therapielinie nach Chemotherapie und Crizotinib

Um den Anteil der NSCLC-Patienten in der dritten Therapielinie nach einer Chemotherapie und Crizotinib zu ermitteln, wurde auf aktuelle Ergebnisse der LENS (Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC)-Studie sowie Daten von Zietemann und Duell aus dem Jahr 2010 zurückgegriffen (Tabelle 3-7), die jeweils Angaben zu den Anteilen der NSCLC-Patienten in der ersten, zweiten und dritten Therapielinie enthalten.

Bei der LENS-Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Charakterisierung von Behandlungsmustern bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV (90). Im Rahmen der Studie wurden Daten von Patienten in Deutschland, Frankreich, Spanien und Italien ausgewertet, bei denen zwischen Juli 2009 und August 2011 ein fortgeschrittenes NSCLC diagnostiziert worden war. Patienten mit Tumoren nicht-plattenepithelialer Histologie, wie sie vorwiegend bei ALK-positiven Tumoren gefunden wird (14-17), wurden dabei gesondert dargestellt. Von den 474 Patienten in dieser Gruppe erhielten 93,7% der Patienten eine Erstlinientherapie, 52,5% eine Zweitlinientherapie und 14,3% eine Drittlinientherapie.

Die Ergebnisse aus der LENS-Studie werden durch Ergebnisse aus der prospektiven nicht-interventionellen Studie von Zietemann und Duell an Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV in Deutschland untermauert (91). Von 439 beobachteten Patienten wurde hier bei

92,3% eine Erstlinientherapie, bei 47,8% eine Zweitlinientherapie und bei 24,4% eine Drittlinientherapie dokumentiert.

Zusammenfassend kann der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der dritten Therapielinie somit durch die Spanne von 14,3% bis 24,4% angegeben werden. Dabei wird angenommen, dass diese Werte auch auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib übertragen werden können. Tatsächlich erhielten in einer internationalen retrospektiven Chart Review-Studie an Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC 53% der Patienten nach Beendigung der Crizotinib-Therapie noch eine weitere systemische Therapie (92). Dies stimmt somit gut mit der in Tabelle 3-7 beobachteten Verminderung der Patientenzahl in jeder Therapielinie um jeweils circa 50% überein.

Tabelle 3-7: Anteil der NSCLC-Patienten in den verschiedenen Therapielinien

Quelle	Patientenzahl (N)	Population	Therapielinie	Anteil (n, %)
LENS-Studie, 2015 (90)	474	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit nicht-plattenepithelialer Histologie	Erstlinientherapie	444 (93,7%)
			Zweitlinientherapie	249 (52,5%)
			Drittlinientherapie	68 (14,3%)
Zietemann und Duell, 2010 (91)	439*	NSCLC im Stadium IIIB/IV	Erstlinientherapie	405 (92,3%)
			Zweitlinientherapie	210 (47,8%)
			Drittlinientherapie	107 (24,4%)

* 519 Patienten minus 80 Patienten, die an ein anderes Zentrum überwiesen wurden.
Abkürzungen: LENS, Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC; NSCLC, Non-small cell lung cancer

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib

Auf Basis der oben dargestellten epidemiologischen Daten wurde zunächst die **Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib** kalkuliert. Für die Berechnung wurde davon ausgegangen, dass die Zahl der Lungenkrebs-Patienten in Deutschland gemäß der für 2016 geschätzten 5-Jahres-Prävalenz bei 80.200 Patienten liegt (Tabelle 3-4). Bestehende Unsicherheiten in der Datenlage wurden durch die Angabe einer Spanne abgebildet.

Die **obere Grenze** der Spanne in Tabelle 3-5 ergibt sich demnach aus der Gesamtzahl der Lungenkrebs-Patienten in Deutschland, dem Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC, dem Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV sowie dem jeweils oberen Grenzwert des Anteils der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren und des Anteils der NSCLC-Patienten in der Drittlinientherapie, also 660 Personen ($80.200 \times 0,8203 \times 0,5876 \times 0,07 \times 0,244 = 660$).

Die **untere Grenze** der Spanne ergibt sich aus der Gesamtzahl der Lungenkrebs-Patienten in Deutschland, dem Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC, dem Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV sowie dem jeweils unteren Grenzwert des Anteils der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren und des Anteils der NSCLC-Patienten in der Drittlinietherapie, also 111 Patienten ($80.200 \times 0,8203 \times 0,5876 \times 0,02 \times 0,143 = 111$).

Für die Berechnung der **Zahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Ceritinib** wurde von einem Anteil von 85,96% der GKV-Versicherten an der Bevölkerung ausgegangen, der auf einer Zahl von 70,29 Millionen GKV-Versicherten im Jahr 2015 (93) sowie einer Bevölkerungszahl von 81,77 Millionen Einwohnern in Deutschland (94) basiert. Daraus ergibt sich eine Spanne von 95 – 568 GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Ceritinib.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: 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
Ceritinib	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	Beträchtlich	77 – 460
Ceritinib	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt	Beträchtlich	18 – 108

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den oben dargestellten Berechnungen bei 95 – 568 (siehe Tabelle 3-5).

Für die Schätzung des Anteils der Patienten, für die eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt, wurde auf eine Studie von Ou et al. zurückgegriffen (95). Hier wird berichtet, dass 37 von insgesamt 194 Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC nach einer Krankheitsprogression unter Crizotinib keiner weiteren systemischen anti-proliferativen Therapie mehr zugeführt wurden. Dementsprechend wird angenommen, dass ein Anteil von 19,1% der Patienten nach der Zweitlinientherapie mit Crizotinib nur noch eine supportive Therapie mit BSC erhält. Im Umkehrschluss werden 80,9% der Patienten mit einer weiteren antiproliferativen Therapie behandelt.

Daraus ergibt sich eine Spanne von 77 – 460 Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt, sowie eine Spanne von 18 – 108 Patienten, für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt (Tabelle 3-8). Diese Schätzung stimmt gut mit den Angaben des G-BA im Beschluss über die Nutzenbewertung von Ceritinib aus dem Jahr 2015 überein, in dem für die beiden Patientenpopulationen eine Spanne von 100 – 450 bzw. 20 – 110 Patienten festgesetzt wurde (96).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern in der Datenbank Pubmed sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert. Auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde außerdem nach aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert.

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten erfolgte zusätzlich eine Suche auf den Seiten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V., der Krebsregister der Länder, der Deutschen Krebsgesellschaft und des Deutschen Krebsforschungszentrums.

Darüber hinaus wurden die folgenden öffentlichen Quellen herangezogen:

- World Health Organisation (WHO, www.who.int)
- Robert Koch-Institut (www.rki.de)
- Statistisches Bundesamt (www.destatis.de)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- (1) WHO, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Lung Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/lung-new.asp>. Zugriff am 17.05.2016.
- (2) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: August 2015.
- (3) Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
- (4) Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-94.

- (5) National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). SEER Cancer Statistics Review 1975-2013. Cancer of the Lung and Bronchus. 2016 Apr 15.
- (6) Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(31-32):525-31.
- (7) Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):930-49.
- (8) Sampsonas F, Ryan D, McPhillips D, Breen DP. Molecular testing and personalized treatment of lung cancer. *Curr Mol Pharmacol.* 2014;7(1):22-32.
- (9) Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175-80.
- (10) Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
- (11) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-6.
- (12) Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:828-60.
- (13) Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol.* 2013;31:1105-11.
- (14) 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;27:4247-53.
- (15) Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, 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;115:1723-33.
- (16) Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, 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.
- (17) Wang Y, Wang S, Xu S, Qu J, Liu B. Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e110617.

- (18) 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;2:706-14.
- (19) Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593-602.
- (20) DGHO Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. Stand: Februar 2016.
- (21) Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3488-515.
- (22) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
- (23) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
- (24) Herold G. Innere Medizin. Verlag Gerd Herold. 2013.
- (25) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. 2016 Jan 12.
- (26) Tumorregister München. Tumorstatistik. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Inzidenz und Mortalität. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. 2016 Apr 13.
- (27) Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=4908C584B010FE5465A963CA4B37AFB7.2_cid372?_blob=publicationFile. 2015.
- (28) Tumorregister München. Tumorstatistik. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. 2016 Apr 12.
- (29) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-50.

- (30) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8.
- (31) Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:149S-60S.
- (32) McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol.* 2012;10(1):1-9.
- (33) Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(33-34):563-71; quiz 72.
- (34) Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2014;22(1):181-7.
- (35) Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer.* 2013;81(2):288-93.
- (36) D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(3):101-14.
- (37) Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2014;4:248.
- (38) Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Oncology Research and Treatment.* 2013;36(suppl 4)(Suppl. 4):2-6.
- (39) Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol.* 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
- (40) Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(2):137-53.
- (41) Gillissen A, Gütz S. Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs. *MMW-Fortschr. Med.* Nr. 44 / 2007 (149 Jg.)
- (42) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. 2013 May 2.
- (43) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061. 2014 Sep 26.

- (44) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3496/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_TrG.pdf. 2015 Dec 17.
- (45) Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori. Stand: Mai 2016.
- (46) El-Osta H, Shackelford R. Personalized treatment options for ALK-positive metastatic non-small-cell lung cancer: potential role for Ceritinib. *Pharmgenomics Pers Med*. 2015;8:145-54.
- (47) European Medicines Agency. Assessment Report Zykadia. Procedure No.: EMA/170114/2015. 2015 Feb 26.
- (48) 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;22:1589-97.
- (49) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-94.
- (50) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
- (51) Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4:120ra17.
- (52) Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1472-82.
- (53) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
- (54) Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143-55.
- (55) Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based

- therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.
- (56) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo. Stand: Mai 2016.
- (57) Pan-Canadian Oncology Drug Review. Initial Clinical Guidance Report. Nivolumab (Opdivo) for Non-Small Cell Lung Cancer. Verfügbar unter: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nslc_in_cgr.pdf. 2016 Apr 1.
- (58) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf. 2015 Jun 18.
- (59) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3248/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_TrG.pdf. 2015 Jun 18.
- (60) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 398. Ramucirumab (Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1383/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_NSCLC_D-217.pdf. 2016 May 30.
- (61) Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ramucirumab (Cyramza®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1382/2016-02-23_Modul4A_RAMUCIRUMAB.pdf. 2016 Feb 23.
- (62) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- (63) Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Keytruda. Stand: Juli 2016.
- (64) Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013;20(4):e300-6.
- (65) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30:419-25.

- (66) Gril B, Evans L, Palmieri D, Steeg PS. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies. *Eur J Cancer*. 2010;46:1204-10.
- (67) Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29:e443-5.
- (68) Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):e26-7.
- (69) Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(7):429-39.
- (70) Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e510-21.
- (71) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:1011-9.
- (72) Gainor JF, Ou SH, Logan J, Borges LF, Shaw AT. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8(12):1570-3.
- (73) Dai H, Chen Y, Elmquist WF. Distribution of the novel antifolate pemetrexed to the brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:222-9.
- (74) Li L, Agarwal S, Elmquist WF. Brain efflux index to investigate the influence of active efflux on brain distribution of pemetrexed and methotrexate. *Drug Metab Dispos*. 2013;41:659-67.
- (75) ten Tije AJ, Loos WJ, Zhao M, Baker SD, Enting RH, van der Meulen H, et al. Limited cerebrospinal fluid penetration of docetaxel. *Anticancer Drugs*. 2004;15:715-8.
- (76) Sorensen JB. Pharmacokinetic evaluation of pemetrexed. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:919-28.
- (77) Massarelli E, Papadimitrakopoulou V. Ceritinib for the treatment of late-stage (metastatic) non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):670-4.
- (78) Marsilje TH, Pei W, Chen B, Lu W, Uno T, Jin Y, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem*. 2013;56:5675-90.

- (79) Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:662-73.
- (80) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Zusatzanalysen. 2016.
- (81) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Clinical Study Report. 2016 Sep 1.
- (82) Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union.* L 92/6.
- (83) WHO, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 - World. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Zugriff am 17.05.2016.
- (84) WHO, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 - Germany, Western Europe. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/old/bar_dev.asp?population1=75276&population2=214926&sex=0&statistic=1&number=10&window=1&grid=1&info=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0. Zugriff am 23.07.2016.
- (85) Statistisches Bundesamt. Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>. Zugriff am 17.05.2016.
- (86) Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. Zugriff am 23.07.2016.
- (87) Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. Verfügbar unter: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf. 2014 Feb 21.

- (88) Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
- (89) Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2010;30(4):229-41.
- (90) Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S, et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. *Eur J Cancer.* 2015;51:S641.
- (91) Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;68(2):273-7.
- (92) Cadranel J, Park K, Arrieta O, Pless M, Bendaly E, Patel D, et al. Characteristics, treatment patterns, and survival among ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with crizotinib: A chart review study. *Lung Cancer.* 2016;98:9-14.
- (93) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2015. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen/Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
- (94) Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. Zugriff am 23.07.2016.
- (95) Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2014;25:415-22.
- (96) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2414/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_BAnz.pdf. 2015 Dec 17.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-9 bis 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ceritinib	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Kontinuierliche, orale Applikation von 750 mg/Tag (5 Kapseln)	365	1
Pemetrexed	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	500 mg/m ² KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am 1. Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus	17	1
Docetaxel	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	75 mg/m ² KOF als einstündige, intravenöse Infusion am 1. Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus	17	1
BSC	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt	kontinuierlich	kontinuierlich	kontinuierlich
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; BSC, Best Supportive Care; KOF, Körperoberfläche; NSCLC, Non-small cell lung cancer</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-9 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed, Docetaxel und BSC für die entsprechenden Subgruppen der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC aus.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden den jeweiligen Fachinformationen zu Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel entnommen. So wird Ceritinib einmal täglich oral verabreicht, solange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht (1). Pemetrexed und Docetaxel werden als intravenöse Infusion am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus bis zur Tumorprogression oder dem Auftreten von intolerablen Toxizitäten appliziert (2;3).

Hinsichtlich der BSC-Leistungen wird aufgrund des Mangels an verfügbaren Informationen ein kontinuierlicher Behandlungsmodus angesetzt. Es wird angenommen, dass mindestens einmal täglich bis zum Tod Leistungen anfallen. Gemäß §37b (1) SGB-V haben „Versicherte mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei einer zugleich begrenzten Lebenserwartung, die eine besonders aufwändige Versorgung benötigen, ... Anspruch auf spezialisierte ambulante Palliativversorgung.“ Die Patientengruppe, für die der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat, umfasst Patienten, für die nach Einschätzung des G-BA „eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht in Frage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein)“. Die Behandlung erfolgt „patientenindividuell und dient der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als primäres Therapieziel verfolgt wird“ (4). Die Bezugnahme auf den reduzierten Allgemeinzustand und vor allem auf den ECOG-Status 3 bzw. 4 charakterisiert dieses Patientenkollektiv gemäß der Definition des ECOG-Status (5) als zu über 50% bettlägerig sowie als weitgehend oder vollständig unfähig, sich selbst zu versorgen. Zusammen mit dem vom G-BA expliziert formulierten palliativen Therapieziel wird damit eine Patientengruppe beschrieben, die in der Regel gemäß § 37b SGB V Anspruch auf spezielle ambulante palliative Versorgung (SAPV) hat.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ceritinib	Patienten mit Crizotinib- vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Kontinuierliche, orale Applikation von 750 mg/Tag (5 Kapseln)	365
Pemetrexed	Patienten mit Crizotinib- vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	500 mg/m ² KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am 1. Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus	17
Docetaxel	Patienten mit Crizotinib- vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	75 mg/m ² KOF als einstündige, intravenöse Infusion am 1. Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus	17
BSC	Patienten mit Crizotinib- vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt	kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; BSC, Best Supportive Care; KOF, Körperoberfläche; NSCLC, Non-small cell lung cancer</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ceritinib	Patienten mit Crizotinibvorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	365	750 mg (5 Kapseln à 150 mg)	365 DDD (1825 Kapseln à 150 mg)
Pemetrexed	Patienten mit Crizotinibvorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	17	500 mg/m ² KOF (962,65 mg bei 1,9253 m ² KOF)	381 DDD (34 Durchstechflaschen à 500 mg)
Docetaxel	Patienten mit Crizotinibvorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	17	75 mg/m ² KOF (144,40 mg bei 1,9253 m ² KOF)	382 DDD (17 Durchstechflaschen à 160 mg)

BSC	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt	365	1 x täglich	365 Tage/Patient
<p><i>DDD-Angaben wurden jeweils auf ganze Zahlen gerundet.</i></p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; BSC, Best Supportive Care; DDD, Defined Daily Dose; KOF, Körperoberfläche; NSCLC, Non-small cell lung cancer</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgte anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr.

Die Festlegung der definierten Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation entnommen (6). Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Die empfohlenen Dosierungen von Pemetrexed und Docetaxel beziehen sich laut Fachinformationen auf die jeweilige durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) des Patienten. Diese kann anhand der Dubois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt werden:

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

Gemäß dem Mikrozensus 2013 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland bei Männern 84,3 kg bzw. bei Frauen 68,4 kg, die gewichtete mittlere Körpergröße beträgt bei Männern 1,78 m und bei Frauen 1,65 m (7). Auf Basis dieser Werte ergibt sich für Männer eine Körperoberfläche von 2,0249 m² und für Frauen eine Körperoberfläche von 1,7536 m².

Die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2016 geht von 35.000 Erkrankungsfällen bei Männern und 20.300 Fällen bei Frauen aus (Abbildung 3-4) (8). Auf Basis dieser Patientenverteilung kann die durchschnittliche Körperoberfläche wie folgt kalkuliert werden:

Durchschnittliche Körperoberfläche in der NSCLC-Population = $2,0249 \text{ m}^2 * 35.000 / (35.000 + 20.300) + 1,7536 \text{ m}^2 * 20.300 / (35.000 + 20.300) = 1,9253 \text{ m}^2$.

Ceritinib

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Ceritinib in einer täglichen Dosierung von 750 mg (5 Kapseln à 150 mg) eingesetzt (1). Bei einer kontinuierlichen Applikation über ein Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient daher 273,75 g oder 1.825 Kapseln.

Basierend auf einer DDD von 0,75 g (6) lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 365 DDD berechnen.

Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Pemetrexed 500 mg/m^2 Körperoberfläche in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (2). Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,9253 \text{ m}^2$ ergibt sich daraus ein Verbrauch von 962,65 mg pro Behandlungstag.

Pemetrexed steht in Durchstechflaschen à 500 mg zur Verfügung. Dementsprechend werden pro Behandlungszyklus 2 Packungen à 500 mg Pemetrexed benötigt (2 Durchstechflaschen). Bei einer Gabe in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 17 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Packungen (34 Durchstechflaschen) berechnen.

Die DDD für Pemetrexed wird mit 43 mg angegeben (6). Bei 17 Behandlungstagen pro Jahr und einer durchschnittlichen Behandlungsdosis von 962,65 mg pro Behandlungstag ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 380,57 DDD.

Docetaxel

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m^2 Körperoberfläche in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (3). Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,9253 \text{ m}^2$ ergibt sich daraus ein Verbrauch von 144,40 mg pro Behandlungstag.

Docetaxel steht in Durchstechflaschen à 160 mg zur Verfügung. Dementsprechend wird pro Behandlungszyklus 1 Packung à 160 mg Docetaxel benötigt (1 Durchstechflasche). Bei einer Gabe in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit insgesamt 17 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Packungen (17 Durchstechflaschen) berechnen.

Für Docetaxel wird eine DDD von 6,43 mg angegeben (6). Bei 17 Behandlungstagen pro Jahr und einer durchschnittlichen Behandlungsdosis von 144,40 mg pro Behandlungstag ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 381,77 DDD.

BSC

Da es sich bei BSC um patientenindividuelle Maßnahmen handelt, können individuelle Leistungen für die Zielpopulation nicht näher eingegrenzt werden. Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass einmal täglich Leistungen im Rahmen der speziellen ambulanten palliativen Versorgung (SAPV) gemäß § 37b SGB V anfallen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Ceritinib (Zykadia [®] , Novartis Pharma GmbH)	5.409,26 €/Packung* (150 Kapseln à 150 mg)	5.101,84 € (1,77 € [†] ; 305,65 € [‡])
Pemetrexed (Alimta [®] , Lilly Deutschland GmbH)	2.533,24 €	2.077,31 € (1,77 € [†] ; 141,40 € [‡] ; 312,76 € ^{**})
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , Accord Healthcare GmbH)	1.396,73 €	1.329,20 € (1,77 € [†] ; 65,76 € [‡])
BSC	Tagessatz vollständige Versorgung SAPV: 225,00 € [§]	225,00 €
<p>* Preis ab 15. Oktober 2016 [†] Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V, Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 [‡] Rabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V ^{**} Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V [§] Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (9) Abkürzungen: BSC, Best Supportive Care; SAPV, Spezialisierte ambulante palliative Versorgung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-12 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Bei der Ermittlung der Kosten wurden die folgenden gesetzlichen Rabatte auf den Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013
- Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach §130a Abs. 3a SGB V
- Generika-Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V

Ceritinib

Der Apothekenabgabepreis von Ceritinib (Zykadia[®]) bei einer Packungsgröße von 150 Kapseln und einer Wirkstärke von 150 mg pro Kapsel beträgt ab dem 15. Oktober 2016

5.409,26 € (inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 5.101,84 € für die GKV.

Pemetrexed

Der Apothekenabgabepreis für Pemetrexed (Alimta[®]) mit der Wirkstärke 500 mg beträgt 2.533,24 € (inklusive 19% MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 15. September 2016. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V, §130a Abs. 1 und 1a SGB V und §130a Abs. 3a SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 2.077,31 € für die GKV.

Docetaxel

Der Apothekenabgabepreis für Docetaxel (Docetaxel Accord[®]) mit der Wirkstärke 160 mg beträgt 1.396,73 € (inklusive 19% MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand 15. September 2016. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 1.329,20 € für die GKV.

BSC

Für Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommen, hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ceritinib festgelegt (4). Als BSC wird gemäß der Definition des G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (4).

Für Deutschland liegen keine empirischen Daten vor, die die Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC mit BSC quantifizieren. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft liefert einen Einblick, welche palliativmedizinischen Behandlungen beim Lungenkarzinom angezeigt sind (10).

Grundsätzlich wird unter Palliativmedizin verstanden, die Lebensqualität von Patienten und ihren Familien zu verbessern, die mit den Problemen von lebensbedrohlichen Erkrankungen konfrontiert sind. Heilung oder Verlängerung der Überlebenszeit sind keine primären Therapieziele. Die Palliativmedizin verfolgt eher einen präventiven Ansatz und versucht, durch eine frühzeitige Diagnose, eine sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie von anderen körperlichen, psychosozialen Beschwerden das Leid des Patienten zu lindern. Daher ist die palliative Therapie hoch individuell und eine Kostenschätzung der BSC nur pauschal möglich. Grundsätzlich ist jedoch davon auszugehen, dass ein vergleichsweise

hoher Versorgungsaufwand entsteht, da es sich überwiegend um Patienten mit ECOG-Performance-Status 3 oder 4 handelt, die mindestens zu 50% bettlägerig sind und weitestgehend oder vollständig unfähig sind, sich selbst zu versorgen. Daher wurde der Tagessatz der vollständigen speziellen ambulanten palliativen Versorgung (SAPV) gemäß §37b SGB V mit 225,00 € der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein beispielhaft angesetzt (9). Dieser Tagessatz beinhaltet nicht die Arzneimittelkosten, soll jedoch aufgrund der geringen Datenlage zum patientenindividuellen Leistungsumfang der BSC als Kostenschätzer dienen. Grundsätzlich käme für diese Patientenpopulation auch die stationäre Hospizversorgung in Frage. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Kosten der ambulanten Versorgung vergleichbar oder niedriger ausfallen als die Kosten der stationären Versorgung.

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 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: 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
Ceritinib	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei	1-mal pro Quartal	4

		Probeneinsendungen, je kurativ-ambulantem Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32		
		AST (GOT)	im 1. Monat alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	13
		ALT (GPT)	im 1. Monat alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	13
		Gesamtbilirubin	im 1. Monat alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	13
		Glukose	1-mal pro Monat	12
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung)	1-mal pro Quartal	4
Pemetrexed	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c	1-mal pro Quartal	4

		unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“		
		Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	1-mal pro Quartal	4
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen: pro applikationsfertiger Einheit Zuschlag von 81,00 € (Hilfstaxe)	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32	1-mal pro Quartal	4
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		AST (GOT)	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		ALT (GPT)	1-mal pro Behandlungszyklus	17

		Gesamtbilirubin	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Kreatinin	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		AP	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	3-mal pro Behandlungszyklus	51
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg) Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden	täglich	365
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus	1-mal vor der ersten Dosis sowie nach jedem 3. Behandlungszyklus	6
Docetaxel	Patienten mit Crizotinibvorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär	1-mal pro Quartal	4

		hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung		
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	1-mal pro Quartal	4
		Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumortherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	1-mal pro Quartal	4
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen: pro applikationsfertiger Einheit Zuschlag von 81,00 € (Hilfntaxe)	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte	1-mal pro Quartal	4

		Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulantem Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32		
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		AST (GOT)	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		ALT (GPT)	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Gesamtbilirubin	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		AP	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Orales Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z. B. 8 mg zweimal täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel	3-mal pro Behandlungszyklus	51
BSC	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt	-	-	-
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ALT, Alanin-Aminotransferase; AP, Alkalische Phosphatase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BSC, Best Supportive Care; EKG, Elektrokardiogramm; NSCLC, Non-small cell lung cancer				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-13 angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden gemäß den in den Fachinformationen zu Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel angegebenen Informationen zur Anwendung der Arzneimittel aufgelistet (1-3). Berücksichtigt wurden dabei die Informationen zur Anwendung des entsprechenden Arzneimittels bzw. gegebenenfalls

anzuwendender Begleitmedikation sowie Informationen zu weiteren durchzuführenden Untersuchungen wie z. B. Elektrokardiogramm (EKG) und Laboruntersuchungen.

Ceritinib

Zum Zweck der Kostenerhebung wird davon ausgegangen, dass Ceritinib ausschließlich von Ärzten im Fachbereich Onkologie verabreicht wird. Das Alter der Patienten kann über oder unter 60 Jahre liegen; es handelt sich jedoch gemäß der Zulassung von Ceritinib um erwachsene Patienten mit Lungenkarzinom. Daher sind die altersentsprechenden Behandlungspauschalen des onkologischen Facharztes (13491 oder 13492) und die Zusatzpauschalen für die antiproliferative Behandlung (13500 und 13502) einer onkologischen Erkrankung erforderlich und fallen für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal an. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass der behandelnde onkologische Facharzt die entsprechenden Ziffern für die Behandlung solider Tumore der Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten („Onkologie-Vereinbarung“; Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte) (11) abrechnen darf und abrechnet (86512). Diese fällt für alle Patienten einmal pro Quartal an.

Gemäß der Fachinformation zu Ceritinib sind regelmäßig – je nach klinischer Indikation – Laboruntersuchungen durchzuführen, um die Leberfunktion zu überprüfen und einen arzneimittelinduzierten Diabetes mellitus auszuschließen. Es wird explizit in der Fachinformation angegeben, dass die Leberwerte Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Gesamt-Bilirubin im ersten Behandlungsmonat alle zwei Wochen und danach einmal monatlich zu überprüfen sind. Daher wird davon ausgegangen, dass auch die weiteren notwendigen Laboruntersuchungen regelmäßig einmal pro Monat durchgeführt werden. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Monat (32069, 32070, 32058, 32057) für alle Patienten an, wobei die Einzelleistungspositionen 32069, 32070 und 32058 im ersten Behandlungsmonat alle zwei Wochen anfallen. Ein regelmäßig durchgeführtes EKG soll eine arzneimittelinduzierte Bradykardie im Therapieverlauf ausschließen; es wird angenommen, dass diese Untersuchung zusammen mit den anderen notwendigen monatlichen Untersuchungen erfolgt. Sie fällt daher für alle Patienten zwar monatlich an, wird aber mit der internistischen Zusatzpauschale nur einmal pro Quartal abgerechnet (13250).

Eine prophylaktische Arzneimitteltherapie zur Vermeidung oder Verringerung von Arzneimittelnebenwirkungen vor oder während der Therapie mit Crizotinib ist gemäß den Angaben in der Fachinformation nicht regelhaft vorgesehen.

Pemetrexed

Für die Therapie mit Pemetrexed fallen ebenfalls die Grund- und Zusatzpauschalen des onkologischen Facharztes einmal pro Quartal für alle Patienten an (13491 oder 13492, 13500 und 13502). Weiterhin ist die Zubereitung und Verabreichung einer zytostatikahaltigen Infusion erforderlich. Es fallen daher die Ziffern 02101 für die intravasale Infusionstherapie und der Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit aus der Hilfstaxe für Apotheker (81,00 €, Stand 9/14) für alle Patienten einmal je Therapiezyklus an (12). Analog zu Ceritinib fallen die entsprechenden Ziffern aus der „Onkologie-Vereinbarung“ an, die Ziffer 86512 für die Behandlung solider Tumore (einmal pro Quartal) und die Ziffer 86516 für die Verabreichung einer zytostatikahaltigen intravasalen Tumorthherapie (einmal pro Quartal) (11).

Weiterhin sind gemäß den Angaben in der Fachinformation zu Pemetrexed regelmäßig – je nach klinischer Indikation – Laboruntersuchungen durchzuführen, um die Leber- und Nierenfunktion zu überprüfen. Es wird gemäß den Angaben in der Fachinformation davon ausgegangen, dass die notwendigen Laboruntersuchungen, nämlich Differential-Blutbild, Kreatinin-Clearance, AST, ALT, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase (AP), regelmäßig vor jedem Behandlungszyklus erfolgen. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Behandlungszyklus (32122, 32069, 32070, 32058, 32066, 32068) für alle Patienten an.

Zur Verminderung der Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Hautreaktionen muss bei der Anwendung von Pemetrexed am Tag vor, am Tag nach, sowie am Tag der Pemetrexed-Applikation zweimal täglich oral 4 mg Dexamethason gegeben werden. Dies entspricht einer Gabe von zweimal 4 mg Dexamethason an jeweils 3 Behandlungstagen je Zyklus. Bei einer einjährigen Behandlungsdauer leiten sich daraus 51 Behandlungstage pro Jahr ab.

Zur Reduktion der therapiebedingten Toxizität von Pemetrexed müssen die Patienten zudem täglich Folsäure erhalten. Während der 7 Tage vor der Pemetrexed-Gabe müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden. Außerdem muss die Einnahme während der ganzen Therapiedauer bis 21 Tage nach der letzten Gabe von Pemetrexed fortgeführt werden. Daraus ergibt sich eine kontinuierliche, tägliche Applikation von Folsäure an 365 Tagen bei einer einjährigen Behandlungsdauer. In der Fachinformation wird von einer Dosierung von 350 – 1.000 µg täglich ausgegangen. Für den Zweck der Kostenerhebung wird eine zweimal tägliche orale Einnahme von 0,4 mg Folsäure angenommen.

Zusätzlich müssen 1.000 µg Vitamin B12 als intramuskuläre Injektion in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Gabe sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus verabreicht werden. Bei 17 Zyklen pro Jahr ergeben sich damit 6 Behandlungstage mit Vitamin B12 bei einer einjährigen Therapiedauer.

Docetaxel

Analog zu der Anwendung von Ceritinib und Pemetrexed fallen die entsprechenden Grund- und Zusatzpauschalen des onkologischen Facharztes für alle Patienten einmal pro Quartal an (13491 oder 13492, 13500 und 13502). Weiterhin fallen die entsprechenden Ziffern für die Behandlung solider Tumore und die intravasale Zytostatika-Therapie gemäß der „Onkologie-Vereinbarung“ für alle Patienten einmal pro Quartal an (86512 und 86516) (11). Ebenfalls analog zu Pemetrexed wird der Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit aus der Hilfstaxe für Apotheker (81,00 €, Stand 9/14) für alle Patienten einmal je Therapiezyklus fällig (12). Die intravasale Infusionstherapie wird im Falle der Anwendung von Docetaxel mit der Ziffer 01510 abgerechnet, da die Dauer der Infusion zuzüglich von Patientenvorbereitungszeit und Nachbeobachtungszeit mit einer Dauer von über zwei Stunden anzusetzen ist. Die alleinige Dauer der Docetaxel-Infusion beträgt eine Stunde.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation sollten vor jedem Behandlungszyklus mit Docetaxel Leberfunktionstests und eine Bestimmung des Neutrophilen-Status durchgeführt werden. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Behandlungszyklus (32122, 32069, 32070, 32058, 32068) für alle Patienten an.

Einen Tag vor der Behandlung mit Docetaxel kann gemäß Fachinformation eine Begleitmedikation mit zweimal täglich 8 mg Dexamethason oral über drei Tage begonnen werden, wenn keine Kontraindikation vorliegt. Dies entspricht einer Gabe von Dexamethason an 51 Tagen pro Jahr bei 17 Behandlungszyklen.

BSC

Da BSC patientenindividuell anfällt und keine detaillierten Informationen zu Leistungen und Kosten vorliegen, wird angenommen, dass der Tagessatz für die vollständige spezielle ambulante palliative Versorgung gemäß §37b SBG V und den entsprechenden Vereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein die Kosten für BSC abbilden. Dabei wird davon ausgegangen, dass keine weiteren zusätzlichen Leistungen anfallen. Die Kosten

für Arzneimittel sind nicht enthalten. Zum Arzneimittelverbrauch unter BSC liegen keine detaillierten Informationen vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (13491) <u>oder</u>	31,93 €
Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (13492)	33,40 €
Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (13500)	19,93 €
Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (13502)	19,93 €
Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (86512)	24,36 €* – 28,37 €†
Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumortherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (86516)	135,93 €† – 255,65 €**
Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung (02101) <u>oder</u>	16,38 €
Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern (01510)	52,39 €
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen: pro applikationsfertiger Einheit Zuschlag von 81,00 € (Hilfstaxe, Stand 9/14)	81,00 €
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32 (12220)	1,46 €
AST (GOT) (32069)	0,25 €
ALT (GPT) (32070)	0,25 €
Gesamtbilirubin (32058)	0,25 €
Glukose (32057)	0,25 €
EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung) (13250)	16,38 €
Kreatinin (32066)	0,25 €

Alkalische Phosphatase (32068)	0,25 €
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (32122)	1,10 €
Dexamethason Galen® 4 mg Tablette	0,77 €
Dexamethason Galen® 8 mg Tablette	1,21 €
Folverlan® Tablette	0,04 € – 0,33 €
Vitamin B12 Jenapharm Ampulle	0,67 €
* Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt	‡ Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen
† Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe	** Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; EKG, Elektrokardiogramm	

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

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM sind dem EBM-Katalog (Stand 7/16) entnommen (13). Die Kostenspanne der Leistungspositionen 86512 und 86516 gemäß der „Onkologie-Vereinbarung“ sind den Informationen zur Abrechnung der regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen entnommen, wobei jeweils der höchste (14;15) und niedrigste (16;17) gefundene Euro-Betrag angesetzt wurde (Tabelle 3-14).

Die GKV-relevanten Arzneimittelkosten der notwendigen Begleitmedikation wurden wie folgt berechnet:

Dexamethason

Der Wirkstoff Dexamethason (orale Darreichungsformen) unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V berechnet wurde.

Für Dexamethason 4 mg liegt ein Festbetrag von 79,21 € inkl. 19% Mehrwertsteuer für die Packungsgröße N3 (100 Tabletten) vor. Ein jährlicher Verbrauch von 102 Tabletten bei einer zweimal täglichen Gabe über 3 Tage je Behandlungszyklus und insgesamt 17 Zyklen rechtfertigt die Abgabe einer N3-Packung. Unter Berücksichtigung des Apothekenabschlags gemäß §130 SGB V (1,77 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 77,44 €. Die 4 mg-Tablette Dexamethason kostet damit 0,77 €.

Für Dexamethason 8 mg liegt ein Festbetrag von 123,07 € inkl. 19% Mehrwertsteuer für die Packungsgröße N3 (100 Tabletten) vor. Ein jährlicher Verbrauch von 102 Tabletten bei einer zweimal täglichen Gabe über 3 Tage je Behandlungszyklus und insgesamt 17 Zyklen rechtfertigt die Abgabe einer N3-Packung. Unter Berücksichtigung des Apothekenabschlags gemäß §130 SGBV (1,77 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 121,30 €. Die 8 mg-Tablette Dexamethason kostet damit 1,21 €.

Folsäure

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed müssen Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, täglich orale Gaben von Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 bis 1000 µg) erhalten. Zur Berechnung der unteren Grenze wird Folsäure 0,4 mg mit 250 Stück zur Berechnung herangezogen. Für Folsäure 0,4 mg (250 Stück) liegt der Apothekenverkaufspreis bei 9,95 €. Der GKV-relevante Preis pro Tablette (0,4 mg) liegt somit bei 0,04 €.

Zur Bestimmung der oberen Grenze wird Folsäure 1 mg mit 60 Stück berechnet. Der Apothekenverkaufspreis liegt hier bei 19,90 €. Dadurch ergibt sich ein GKV-relevanter Preis für Folsäure 1 mg von 0,33 € pro Tablette.

Vitamin B12

Der Wirkstoff Vitamin B12 1.000 µg zur Injektion unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (0,37 €) und der Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,32 €) berücksichtigt wurden. Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr werden 6 Ampullen benötigt. Daher erscheint die Abgabe einer N2-Packung mit 10 Ampullen als gerechtfertigt. Das preisgünstigste Produkt ist 1.000 µg inject JENA-PHARM Injektionslösung mit einem Apotheken-Verkaufspreis von 7,40 € (entspricht dem Festbetrag) für die N2-Packung mit 10 Stück. Unter Berücksichtigung der oben genannten Rabatte ergibt sich somit ein GKV-relevanter Preis von 6,71 € pro Packung und 0,67 € pro Injektion.

Für die Arzneimittelpreisberechnungen wurden keine Patientenzuzahlungen berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-15: 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
Ceritinib	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	127,72 €	
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	133,60 €	
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	79,72 €	
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	79,72 €	
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	97,44 € – 113,48 €	
		Grundpauschale für Fachärzte für Labora-	5,84 €	

		toriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32		
		AST (GOT)	3,25 €	
		ALT (GPT)	3,25 €	
		Gesamtbilirubin	3,25 €	
		Glukose	3,00 €	
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung)	65,52 €	
Pemetrexed	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	127,72 €	
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	133,60 €	
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	79,72 €	
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative	79,72 €	

		Behandlung		
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	97,44 € – 113,48 €	
		Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumortherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	543,72 € – 1.022,60 €	
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen: pro applikationsfertiger Einheit Zuschlag von 81,00 € (Hilfstaxe)	1.377,00 €	
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	278,46 €	
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler	5,84 €	

		der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32		
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	18,70 €	
		AST (GOT)	4,25 €	
		ALT (GPT)	4,25 €	
		Gesamtbilirubin	4,25 €	
		Kreatinin	4,25 €	
		AP	4,25 €	
		Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4mg Dexamethason.	78,54 €	
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg).	14,60 € - 120,45 €	
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.	4,02 €	
Docetaxel	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	127,72 €	
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	133,60 €	
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsme-	79,72	

		dizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung		
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	79,72	
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	97,44 € – 113,48 €	
		Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	543,72 € – 1.022,60 €	
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen: pro applikationsfertiger Einheit Zuschlag von 81,00 € (Hilfstaxe)	1.377,00 €	
		Beobachtung und Betreuung eines	890,63 €	

		Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern		
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32	5,84 €	
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	18,70 €	
		AST (GOT)	4,25 €	
		ALT (GPT)	4,25 €	
		Gesamtbilirubin	4,25 €	
		AP	4,25 €	
		Orales Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z. B. 8 mg zweimal täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel.	123,42 €	
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ALT, Alanin-Aminotransferase; AP, Alkalische Phosphatase; AST, Aspartat-Aminotransferase; EKG, Elektrokardiogramm; NSCLC, Non-small cell lung cancer				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: 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
Ceritinib	Patienten mit Crizotinibvorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	62.674,70 € - 62.690,74 €*	5.954.096,18 € - 35.608.338,43 €*
Pemetrexed	Patienten mit Crizotinibvorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	73.488,87 € - 74.089,64 €	5.658.642,99 € - 34.081.234,40 €
Docetaxel	Patienten mit Crizotinibvorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	26.090,91 € - 26.585,83 €	2.009.000,07 € - 12.229.481,80 €
BSC	Patienten mit Crizotinibvorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt	82.125,00 €	1.478.250,00 € - 8.869.500,00 €
<p>* Preis ab 15. Oktober 2016</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; BSC, Best Supportive Care; NSCLC, Non-small cell lung cancer</p>			

Basierend auf den Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und den Arzneimittelkosten sollen im Folgenden die Kosten der Arzneimitteltherapie pro Jahr kalkuliert werden.

Ceritinib

Eine Packung Ceritinib enthält 150 Kapseln und verursacht nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die GKV Kosten von 5.101,84 €. Dies entspricht 34,01 € pro Kapsel. Da die empfohlene Tagesdosierung 750 mg beträgt, müssen pro Behandlungstag 5 Kapseln à 150 mg eingenommen werden. Ein Behandlungstag kann demnach mit Kosten von 170,06 € beziffert werden. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von 62.072,39 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Ceritinib sind in Tabelle 3-15 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 602,31 € bis 618,35 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für Ceritinib somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 62.674,70 € bis 62.690,74 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 95 – 568. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Ceritinib von 5.954.096,18 € bis 35.608.338,43 € pro Jahr.

Da davon auszugehen ist, dass alle Patienten in der Zielpopulation in der GKV einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen durch Ceritinib erfahren, ergeben sich somit für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen GKV-Kosten in derselben Höhe.

Pemetrexed und Docetaxel

Jahrestherapiekosten pro Patient für Pemetrexed

Pemetrexed enthält pro Packung eine Durchstechflasche mit 500 mg. Der berechnete durchschnittliche Verbrauch beträgt 964,65 mg pro Behandlungstag. Es muss angenommen werden, dass die Restmenge der angebrochenen Infusionsflaschen entsorgt wird. Für Pemetrexed erfolgt daher die Berechnung der Jahrestherapiekosten anhand ganzer Packungen.

Eine Packung Pemetrexed mit einer Durchstechflasche verursacht Kosten für die GKV von 2.077,31 €. Aufgrund des errechneten durchschnittlichen Verbrauchs von 964,65 mg pro Behandlungstag werden 2 Packungen Pemetrexed benötigt. Dadurch entstehen Kosten von 4.154,62 € pro Behandlungstag. Pemetrexed wird an 17 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von 70.628,54 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Pemetrexed sind in Tabelle 3-15 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 2.860,33 € bis 3.461,10 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für Pemetrexed somit Jahrestherapiekosten von 73.488,87 € bis 74.089,64 € pro Patient.

Jahrestherapiekosten pro Patient für Docetaxel

Docetaxel enthält pro Packung eine Durchstechflasche mit 160 mg. Der berechnete durchschnittliche Verbrauch beträgt 144,70 mg pro Behandlungstag. Es muss angenommen werden, dass die Restmenge der angebrochenen Infusionsflaschen entsorgt wird. Für Docetaxel erfolgt daher die Berechnung der Jahrestherapiekosten ebenfalls anhand ganzer Packungen.

Eine Packung Docetaxel mit einer Durchstechflasche verursacht Kosten für die GKV von 1.329,20 €. Aufgrund des errechneten durchschnittlichen Verbrauchs von 144,70 mg pro Behandlungstag wird eine Packung Docetaxel benötigt. Dadurch entstehen Kosten von 1.329,20 € pro Behandlungstag. Docetaxel wird an 17 Behandlungstagen pro Jahr pro Patient verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von 22.596,40 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Docetaxel sind in Tabelle 3-15 dargestellt. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 3.494,51 € bis 3.989,43 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für Docetaxel somit Jahrestherapiekosten von 26.090,91 € bis 26.585,83 € pro Patient.

Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt für Pemetrexed oder Docetaxel

Wie in Abschnitt 3.2.5 dargestellt kommt für 77 – 460 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage.

Für Pemetrexed ergeben sich somit Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 5.658.642,99 € bis 34.081.234,40 €.

Für Docetaxel ergeben sich Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 2.009.000,07 € bis 12.229.481,80 €.

BSC

Wie dargestellt erfolgt eine Behandlung der Patienten mit BSC patientenindividuell. Daher wird beispielhaft die Tagespauschale für die vollständige spezielle ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein mit 225 € angesetzt. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 82.125,00 € pro Patient.

Wie in Abschnitt 3.2.5 dargestellt kommt für 18 – 108 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage. Für diese Patienten wurde deshalb BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgesetzt. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 1.478.250,00 € bis 8.869.500,00 € pro Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Da Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed eine überlegene Wirksamkeit bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC gezeigt hat, ist davon auszugehen, dass alle Patienten der relevanten Zielgruppe Ceritinib erhalten werden. Dementsprechend ist gemäß den Bezugsgrößen in Abschnitt 3.2.3 und den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 von insgesamt 95 bis 568 Patienten auszugehen, für die eine Therapie mit Ceritinib in Frage kommt.

Limitierend könnte derzeit noch die Rate der molekularbiologischen Diagnostik sein. Obwohl eine Testung auf eine ALK-Mutation bei allen Patienten im Rahmen der Erstdiagnostik empfohlen wird, ist anzunehmen, dass dies derzeit noch nicht der Versorgungsrealität entspricht (18). Marktforschungsdaten, die Novartis vorliegen, weisen auf eine Testrate von derzeit circa 52% aller NSCLC hin. Es wird angenommen, dass sich diese Situation aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit der ALK-Inhibitoren weiterhin im Wandel befindet und die

molekularbiologische Diagnostik auf eine ALK-Mutation zeitnah in die Routinediagnostik integriert werden wird.

In der Fachinformation von Ceritinib ist als Kontraindikation lediglich eine „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] sonstigen Bestandteile“ angegeben (1). Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Ceritinib erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt (1).

In den klinischen Studien lag die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen von Ceritinib bei 15,7% (CLDK378A2303), 10,2% (CLDK378X2101), 7,9% (CLDK378A2201) und 7,3% (CLDK378A2203) (19;20).

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.

Es wird erwartet, dass alle Patienten der gemäß Zulassung relevanten Zielgruppe Ceritinib erhalten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden anhand der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms und der Fachinformationen zu Ceritinib (1), Pemetrexed (2) und Docetaxel (3) identifiziert.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten entstammen folgenden Quellen:

- Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (http://wido.de/amtl_atc-code.html).
- Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Taxe mit dem Informationsstand 15.09.2016.
- Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5).

Die Angaben zu den Kosten für BSC entstammen dem Vertrag über die Erbringung spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V:

- https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf

Die EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, den Onkologie-Vereinbarungen und der Hilfstaxe für Apotheker:

- EMB Stand 07/2016: <http://www.kbv.de/html/ebm.php>
- http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf, abgerufen am 25.07.2016
- http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf, abgerufen am 25.07.2016

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: August 2015.
- (2) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Februar 2016.
- (3) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Taxotere 20-160 mg. Stand: Mai 2016.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061. 2014 Sep 26.
- (5) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.
- (6) Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche deutsche Fassung von 2016.
- (7) Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile. 2013.
- (8) Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Verfügbar unter:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=4908C584B010FE5465A963CA4B37AFB7.2_cid372?__blob=publicationFile. 2015.
- (9) Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V. Verfügbar unter:
https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf.
- (10) Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie.* 2010;64 Suppl 2:e1-164.
- (11) GKV-Spitzenverband und die Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2016.
- (12) GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01. September 2014.
- (13) Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 07/2016.

- (14) Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 BMV). 2010.
- (15) Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein. Vereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag). 2014.
- (16) Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. KV-eigene Leistungen und andere Kennzeichnungsleistungen. Stand: 3. Quartal 2014.
- (17) Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen. Stand: 29.03.2016.
- (18) Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:828-60.
- (19) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Clinical Study Report. 2016 Sep 1.
- (20) Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceritinib (Zykadia®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-879/2015-06-24_Modul4A_Ceritinib.pdf. 2015 Jun 29.

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.

Alle im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation zu Ceritinib entnommen (1).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Ceritinib sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Voraussetzung für die Verabreichung von Ceritinib ist der Nachweis eines fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC und die Vorbehandlung des Patienten mit Crizotinib. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

Dosierung

Ceritinib ist einmal täglich oral zu verabreichen. Mindestens zwei Stunden vor und zwei Stunden nach der Einnahme sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 750 mg täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird. Wurde eine Dosis versäumt, sollte der Patient sie einnehmen, es sei denn, die nächste Dosis ist innerhalb der nächsten 12 Stunden vorgesehen.

Dosismodifikation bei Auftreten von Nebenwirkungen

Eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Dosisreduktion von Ceritinib kann in Abhängigkeit von der Sicherheit und Verträglichkeit im Einzelfall erforderlich sein. Ist eine Dosisreduktion aufgrund einer Nebenwirkung erforderlich, sollte dies in Schritten von jeweils 150 mg täglich geschehen. Es ist darauf zu achten, dass eventuelle Nebenwirkungen möglichst früh erkannt und mittels unterstützender Standardmaßnahmen behandelt werden.

Bei Patienten, die 300 mg täglich nicht vertragen, sollte Ceritinib abgesetzt werden. Ungefähr 54% der Patienten, die die Behandlung mit der empfohlenen Dosierung von 750 mg begonnen haben, benötigten aufgrund von Nebenwirkungen mindestens eine Dosisanpassung. Im Median betrug die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion circa 7 Wochen.

Tabelle 3-17 enthält eine Zusammenfassung der Empfehlungen für den Fall einer Dosisunterbrechung, einer Dosisreduktion oder einer Beendigung der Therapie bei ausgewählten Nebenwirkungen.

Tabelle 3-17: Dosisanpassungen für Zykadia® und Behandlungsempfehlungen für den Fall von Nebenwirkungen

Kriterien	Dosierung von Zykadia®
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (upper limit of normal, ULN) bei Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$ ULN	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis die Werte auf das Ausgangsniveau oder maximal auf das 3-Fache der ULN zurückgegangen sind; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der ULN bei Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN (ohne Cholestase oder Hämolyse)	Endgültiges Absetzen von Zykadia®.
Behandlungsbedingte Pneumonitis beliebigen Grades	Endgültiges Absetzen von Zykadia®.
QT nach Korrektur für die Herzfrequenz (QTc) > 500 ms in mindestens 2 separaten Elektrokardiogrammen (EKGs)	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis der QTc-Wert auf den Ausgangswert oder auf einen Wert ≤ 480 ms zurückgegangen ist; der Elektrolytstatus ist zu überprüfen und ggf. auszugleichen, anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
QTc > 500 ms oder Veränderung gegenüber der Baseline um > 60 ms und Torsade de pointes oder polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Zeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie	Endgültiges Absetzen von Zykadia®.
Bradykardie* (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, ärztliche Intervention indiziert)	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis die Bradykardie asymptomatisch (Grad ≤ 1) geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute (bpm) angestiegen ist. Überprüfung ob gleichzeitig Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen können, oder Antihypertensiva angewendet werden. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder deren Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Zykadia® in der früheren Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. Wird keine Begleitmedikation identifiziert, die zur Bradykardie beiträgt, oder werden die zur Bradykardie

	beitragenden Arzneimittel nicht abgesetzt bzw. nicht in veränderter Dosierung gegeben, kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.
Bradykardie* (mit lebensbedrohlichen Folgen, dringende Intervention indiziert)	Endgültiges Absetzen von Zykadia®, wenn keine Begleitmedikation identifiziert wird, die zur Bradykardie beiträgt. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder ihre Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Zykadia® in einer um zwei Stufen reduzierten Dosis und unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.†
Schwere (Grad 3) oder unerträgliche Formen von Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö trotz optimaler antiemetischer bzw. antidiarrhoischer Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis eine Besserung eingetreten ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anhaltende Hyperglykämie mit Werten über 250 mg/dl trotz optimaler blutzuckersenkender Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis die Hyperglykämie ausreichend unter Kontrolle gebracht ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Kann eine ausreichende Blutzuckerkontrolle trotz optimaler medizinischer Behandlung nicht erreicht werden, muss Zykadia® endgültig abgesetzt werden.
Lipase- oder Amylaseerhöhung auf \geq Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis die Lipase- oder Amylasewerte auf \leq Grad 1 zurückgehen; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
<p>* Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute (bpm) † Endgültiges Absetzen im Falle eines Rezidivs Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; bpm, Schläge pro Minute; EKG, Elektrokardiogramm; QTc, Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate); ULN, upper limit of normal</p>	

Diagnostik und Begleitmedikation bei Auftreten von Nebenwirkungen

Schwere oder persistierende gastrointestinale Toxizität

In klinischen Studien mit Ceritinib wurden Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sehr häufig berichtet; 12,2% der Patienten waren von derartigen Ereignissen mit dem Schweregrad 3 bis 4 betroffen. Die Patienten sollten überwacht und, in Abhängigkeit von der klinischen Indikation, entsprechend der Standardversorgung einschließlich Antidiarrhoika, Antiemetika oder Flüssigkeitssubstitution behandelt werden. Falls erforderlich, ist die Behandlung zu unterbrechen oder die Dosis zu reduzieren.

Hepatotoxizität

Fälle von Hepatotoxizitäten traten bei weniger als 1% der Patienten auf, die im Rahmen klinischer Studien mit Ceritinib behandelt wurden. Bei 25% der Patienten wurde ein ALT-Wert-Anstieg auf Grad 3 oder 4 beobachtet. Die Mehrzahl der Fälle war durch eine Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Senkung der Dosis handhabbar. Nur in wenigen Fällen war die Beendigung der Behandlung erforderlich. Zur Überwachung der Patienten sollten vor Behandlungsbeginn sowie alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsmonats und danach in monatlichen Abständen Leberfunktionstests (ALT, AST und Gesamtbilirubin) durchgeführt werden. Bei Patienten, die einen Anstieg der Transaminasen entwickeln, sollten die Leberwerte (Transaminasen und Gesamtbilirubin) bei entsprechender klinischer Indikation noch häufiger kontrolliert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlich verlaufender interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis beobachtet. In den meisten Fällen kam es nach Unterbrechung der Behandlung zu einer Besserung oder zur vollständigen Erholung des Patienten. Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hindeuten, überwacht werden. Andere potenzielle Ursachen einer Pneumonitis sind auszuschließen und Ceritinib ist bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte Pneumonitis diagnostiziert wird, endgültig abzusetzen.

Verlängerung des QT-Intervalls

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, eine QTc-Verlängerung beobachtet, die mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (z. B. Torsade de pointes) oder plötzlichen Tod assoziiert ist. Das Potenzial von Ceritinib für die Verlängerung des QT-Intervalls wurde in vier klinischen Studien mit Zykadia untersucht. Bei einer zentralen Auswertung der EKG-Daten wurde bei einem Patienten (0,2%) eine neu aufgetretene QTc-Verlängerung auf > 500 ms festgestellt. Bei 23 Patienten (4,4%) verlängerte sich das QTc-Intervall um > 60 ms im Vergleich zur Baseline. Eine pharmakokinetische Analyse ließ darauf schließen, dass Ceritinib konzentrationsabhängige QTc-Verlängerungen verursacht. Bei Patienten mit angeborenem „Long-QT-Syndrom“ sollte die Anwendung von Ceritinib vermieden werden.

Regelmäßige Kontrollen von EKG und Elektrolytstatus (z. B. Kalium) empfehlen sich bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie (weniger als 60 Schläge pro Minute [bpm]), bei Patienten mit vorbestehender QTc-Verlängerung oder einer Prädisposition für QTc-Verlängerungen, bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie

das QT-Intervall verlängern, und bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder Elektrolytstörungen. Bei Erbrechen, Diarrhoe, Dehydratation oder eingeschränkter Nierenfunktion ist, entsprechend der klinischen Indikation, eine Korrektur des Elektrolytstatus vorzunehmen.

Bei Patienten mit QTc-Verlängerung auf > 500 ms oder um > 60 ms im Vergleich zur Baseline und Torsade de pointes oder polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie ist die Behandlung mit Ceritinib endgültig abzusetzen. Bei Patienten mit einer QTc-Verlängerung auf > 500 ms in mindestens zwei separaten EKGs sollte die Behandlung mit Ceritinib unterbrochen werden, bis das QTc-Intervall auf den Ausgangswert oder auf einen Wert ≤ 480 ms zurückgegangen ist. Danach kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Bradykardie

Asymptomatische Bradykardien wurden bei 10 von 525 Patienten (1,9%), die in klinischen Studien mit Ceritinib behandelt wurden, beobachtet.

Die Anwendung von Ceritinib in Kombination mit anderen Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie Bradykardie verursachen (z. B. Betablocker, Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ, Clonidin und Digoxin), sollte so weit wie möglich vermieden werden. Herzfrequenz und Blutdruck sind regelmäßig zu kontrollieren. Kommt es zu einer nicht lebensbedrohlichen symptomatischen Bradykardie, ist die Behandlung mit Ceritinib zu unterbrechen, bis die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute (bpm) angestiegen ist; gleichzeitig ist zu prüfen, welche Begleitmedikation der Patient erhält und ob eine Anpassung der Ceritinib Dosis erforderlich ist.

Im Falle einer lebensbedrohlichen Bradykardie ist Ceritinib endgültig abzusetzen, es sei denn, es wird eine Begleitmedikation identifiziert, von der bekannt ist, dass sie zu einer Bradykardie oder Hypotonie beiträgt. Ist dies der Fall, sollte die Behandlung mit Ceritinib unterbrochen werden, bis die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. Wenn die Dosis der Begleitmedikation angepasst oder dieses Arzneimittel ganz abgesetzt werden kann, sollte die Behandlung mit Ceritinib in einer um zwei Stufen reduzierten Dosis und unter engmaschiger Kontrolle wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.

Hyperglykämie

Fälle von Hyperglykämie (aller Schweregrade) wurden bei weniger als 10% der in klinischen Studien mit Ceritinib behandelten Patienten beobachtet. Der Anteil mit Hyperglykämie der Schweregrade 3 bis 4 betrug 5%. Ein besonders hohes Hyperglykämierisiko wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder gleichzeitiger Anwendung von Steroiden ermittelt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Ceritinib sollte der Nüchternblutzucker-Wert kontrolliert werden, und danach, in Abhängigkeit von der klinischen Indikation, eine regelmäßige Überwachung stattfinden. Gegebenenfalls ist eine antihyperglykämische Behandlung einzuleiten bzw. zu optimieren.

Lipase- und/oder Amylaseerhöhungen

In klinischen Studien sind bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, Erhöhungen der Lipase und/oder Amylase aufgetreten. Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und danach, wie klinisch angebracht, hinsichtlich Lipase- und Amylaseerhöhungen zu überwachen. Fälle von Pankreatitis wurden bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, beobachtet.

Wechselwirkungen von Ceritinib mit anderen Arzneimitteln und weitere

Wechselwirkungen

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Ceritinib

Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib und starken CYP3A/P-gp-Inhibitoren erhöht die Ceritinib-Plasmakonzentration. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren sollte deshalb vermieden werden. Dies betrifft unter anderem Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Nefazodon. Wenn sich die Kombination von Ceritinib mit starken CYP3A-Inhibitoren nicht vermeiden lässt, ist die Ceritinib-Dosis um etwa ein Drittel zu reduzieren. Dabei ist auf das nächste Vielfache einer Dosis von 150 mg zu runden.

In vitro-Daten zufolge ist Ceritinib ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Wird Ceritinib zusammen mit P-gp-Inhibitoren angewendet, ist mit einem Anstieg der Ceritinib-Konzentration zu rechnen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit P-gp-Inhibitoren ist daher Vorsicht geboten, und die Patienten sind in diesem Fall sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit starken CYP3A/P-gp-Induktoren senkt die Plasmakonzentration von Ceritinib. Die Kombination von Ceritinib mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden; dies betrifft unter anderem Carbamazepin, Phenobarbi-

tal, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Bei gleichzeitiger Anwendung mit P-gp-Induktoren ist Vorsicht geboten. Magensäureblocker (z. B. Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptorantagonisten, Antazida) können die Löslichkeit von Ceritinib beeinflussen und seine Bioverfügbarkeit reduzieren, da Ceritinib eine pH-abhängige Löslichkeit aufweist und *in vitro* mit steigendem pH-Wert schlechter löslich ist.

Einfluss von Ceritinib auf andere Arzneimittel

Klinisch relevante Konzentrationen von Ceritinib inhibieren CYP3A und CYP2C9. Es kann daher erforderlich sein, die Dosierung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die überwiegend über CYP3A und CYP2C9 abgebaut werden, zu senken. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Substraten von CYP3A, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Astemizol, Cisaprid, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Tacrolimus, Alfentanil und Sirolimus) und mit Substraten von CYP2C9, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Phenytoin und Warfarin), sollte vermieden werden. Zu beachten ist, dass die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung mit Ceritinib reduziert sein kann.

In-vitro-Daten zufolge hemmt Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen auch CYP2A6 und CYP2E1. Ceritinib kann daher die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln erhöhen, die überwiegend von den genannten Enzymen abgebaut werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ceritinib mit CYP2A6- und CYP2E1-Substraten ist Vorsicht geboten, und die Patienten sind sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Basierend auf *In-vitro*-Daten kann man davon ausgehen, dass Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen das intestinale P-gp und BCRP hemmt. Deshalb kann Ceritinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die durch diese Proteine transportiert werden, erhöhen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Topotecan, Sulfasalazin) und P-gp-Substraten (Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin). Nebenwirkungen sind genau zu beobachten.

Wechselwirkungen mit Lebensmitteln

Die Bioverfügbarkeit von Ceritinib nimmt in Anwesenheit von Speisen in Abhängigkeit vom Fettgehalt der Mahlzeit zu. Ceritinib ist daher nüchtern einzunehmen. Mindestens zwei Stunden vor und zwei Stunden nach der Einnahme sollte keine Nahrung aufgenommen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Ceritinib mit Grapefruits und Grapefruitsaft ist zu vermeiden, da dies zu einer Hemmung von CYP3A in der Darmwand führen und die Bioverfügbarkeit von Ceritinib erhöhen würde.

Spezielle Patientengruppen

Schwangere

Ceritinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ceritinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Reproduktionstoxizität vor.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung mit Ceritinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Anwendung von Ceritinib während der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ceritinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ceritinib verzichtet werden soll/die Behandlung mit Ceritinib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Anwendung von Ceritinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Es existieren keine Daten zur Sicherheit und Effektivität von Ceritinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Anwendung von Ceritinib bei älteren Menschen

Die begrenzten Daten, die zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ceritinib bei Patienten im Alter ab 65 Jahren vorliegen, sprechen nicht dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist. Daten für Patienten im Alter von über 85 Jahren liegen nicht vor.

Nierenfunktionsstörung

Ceritinib wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht untersucht. Den vorliegenden Daten zufolge ist jedoch die Ausscheidung von Ceritinib über die Nieren vernachlässigbar. Eine Dosisanpassung ist daher bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion geboten, da bei diesen Patienten keine Erfahrungen mit Ceritinib vorliegen.

Leberfunktionsstörung

Eine spezielle pharmakokinetische Studie wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt. Den vorliegenden Daten zufolge wird Ceritinib hauptsächlich über die Leber eliminiert. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung

der Leberfunktion nicht erforderlich. Ceritinib wird bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen.

Frauen und Männer im fortpflanzungsfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Reproduktionstoxizität von Ceritinib vor. Während der Anwendung und bis mindestens drei Monate nach der Anwendung sollte eine sichere Verhütungsmethode angewandt werden, um potentielle Schädigungen des ungeborenen Kindes zu vermeiden. Es ist nicht bekannt, ob Ceritinib bei Männern oder Frauen Infertilität verursachen kann.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ceritinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung ist Vorsicht geboten, da bei den Patienten Müdigkeit oder Sehstörungen auftreten können.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Zykadia[®] ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (2).

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Alle im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind dem Annex I-III des European Public Assessment Report zu Ceritinib entnommen (2).

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR (Periodic Safety Update Report) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Da die Zulassung von Ceritinib eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit von Ceritinib bei der Behandlung von Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, weiter zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse der Phase-III-Wirksamkeitsstudie A2303, in der Ceritinib mit einer Chemotherapie verglichen wird, einreichen.	30. September 2018
Um die Wirksamkeit von Ceritinib bei der Behandlung von Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, weiter zu bestätigen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Wirksamkeitsstudie A2201 einreichen.	30. Juni 2016*
* Dieser Verpflichtung wurde fristgerecht nachgekommen.	

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP Version 4.0 vom 29. März 2016 entnommen (Seite 104ff.) und in Tabelle 3-18 dargestellt (3).

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hepatotoxizität	Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ ersichtlich. Eine Beschreibung der Häufigkeit und Schwere der Ereignisse sowie Richtlinien zur Überwachung der Leberlabortests (einschließlich ALT, AST und Gesamt-Bilirubin) vor und nach dem Beginn der Behandlung werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bereitgestellt. Abnormale Leberfunktionstests (einschließlich abnormale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie), Lebertoxizität	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>(einschließlich DILI, cholestatische Hepatitis, Leberzellschädigung, Lebertoxizität) und Abweichungen von Leber-Laborwerten (einschließlich erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Gamma-glutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Transaminasen, erhöhte Leberenzyme, abnormer Leberfunktionstest) werden als ADRs in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.</p> <p>Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	
QT-Verlängerung	<p>Empfehlungen zur Dosisanpassung finden sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.</p> <p>Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Empfehlungen zur Vermeidung eines Einsatzes von Ceritinib bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom; Berücksichtigung der Vorteile und möglichen Risiken von Ceritinib vor Beginn der Therapie bei Patienten mit vorhandener Bradykardie, die eine Vorgeschichte mit oder Prädisposition für eine QTc-Verlängerung haben, die Arzneimittel einnehmen, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit relevanten bestehenden Herzerkrankungen und/oder Elektrolytstörung; Empfehlung für eine regelmäßige Überwachung von EKG und Elektrolyten bei diesen Patienten; Empfehlungen zur Dosismodifikation und zur Korrektur der Elektrolyte, soweit klinisch angezeigt.</p> <p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“: Vorsicht geboten ist für die Anwendung bei Patienten, die eine Verlängerung des QT-Intervalls haben bzw. entwickeln können, einschließlich der Patienten, die antiarrhythmische Arzneimittel oder andere Arzneimittel einnehmen, welche zu einer QT-Verlängerung führen können; Empfehlungen für die Überwachung des QTc-Intervalls für den Fall von Kombinationen solcher Arzneimittel.</p> <p>Ein verlängertes QT-Intervall wird als ADR in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.</p> <p>Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	<p>Empfehlungen zur Dosisanpassung und eine Richtlinie zur regelmäßigen Kontrolle der pulmonalen Symptome finden sich in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.</p> <p>Eine Pneumonitis (einschließlich ILD) wird als ADR in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.</p> <p>Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Hyperglykämie	<p>Empfehlungen zur Dosisanpassung finden sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.</p> <p>Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels liefert Details bezüglich der Beschreibung von Häufigkeit und Schwere von Ereignissen, Leitlinien für die Überwachung des Nüchternblutzuckers vor und nach Beginn der Ceritinib Behandlung, Verwendung von anti-hyperglykämischer Medikation und erhöhtem Risiko einer Hyperglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder gleichzeitiger Verwendung von Steroiden.</p> <p>Hyperglykämie wird als ADR in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.</p> <p>Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Gastrointestinale Toxizität (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)	<p>Empfehlungen zur Dosisanpassung finden sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“. Beschreibung der Häufigkeit und Schwere von Ereignissen sowie Empfehlungen zur Dosisanpassung und für unterstützende Behandlungen durch die Anwendung von Behandlungsstandards finden sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.</p> <p>Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind als sehr häufige ADRs in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.</p> <p>Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.	
Bradykardie	<p>Empfehlungen zur Dosisanpassung finden sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.</p> <p>Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bietet Empfehlungen zur Dosisanpassung, Leitlinien für die regelmäßige Überwachung der Herzfrequenz und des Blutdrucks und Anweisungen zur Vermeidung der Verwendung von Ceritinib in Kombination mit anderen Bradykardie verursachenden Mitteln.</p> <p>Bradykardie (einschließlich Bradykardie, Sinusbradykardie) ist als ADR in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.</p> <p>Eine Beschreibung der beobachteten Ereignisse aus klinischen Studien ist ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Pankreatitis	<p>Empfehlungen zur Dosisanpassung finden sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.</p> <p>Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bietet Leitlinien für die periodische Überwachung der Lipase- und Amylasespiegel vor und nach Beginn der Behandlung mit Ceritinib.</p> <p>Pankreatitis, erhöhter Lipasespiegel und erhöhter Amylasespiegel sind als Nebenwirkungen im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgelistet.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Neuropathie	<p>Die derzeit verfügbaren Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit zur Risikominimierung.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Gleichzeitige Anwendung von Ceritinib und starker CYP3A-Inhibitoren oder starker CYP3A-Induktoren	Abschnitt 4.2 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geben Empfehlungen zur Vermeidung einer gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren während einer Behandlung mit Ceritinib. Leitlinien zur Dosisanpassung sind vorgesehen, wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren nicht vermieden	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>werden kann.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p> <p>Die Packungsbeilage enthält detaillierte Anweisungen zu Arzneimitteln, die mit Ceritinib interagieren könnten, und die Anweisung, den Arzt oder Apotheker über die Anwendung solcher Arzneimittel zu informieren.</p>	
Patienten mit Leberinsuffizienz	<p>Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ gibt an, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen notwendig ist und dass Ceritinib nicht bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen wird.</p> <p>Informationen zur Pharmakokinetik finden sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	<p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verweist darauf, dass bei der Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten ist. Informationen zur Pharmakokinetik finden sich in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Patienten mit schwerer Herzfunktionsstörung	<p>Die derzeit verfügbaren Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit zur Risikominimierung.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Ältere Patienten	<p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verweist auf den Mangel an Daten in dieser Patientenpopulation. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass keine Daten vorliegen, die dafür sprechen, dass eine Dosisanpassung bei dieser Patientenpopulation erforderlich ist.</p> <p>Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ verweist darauf, dass das Sicherheitsprofil bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter vergleichbar mit dem von Patienten unter 65 Jahren ist. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass keine Daten für Patienten vorliegen, die älter als 85 Jahre sind.</p> <p>Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verdeutlicht auf Basis der Pharmakokinetik-Analysen, dass</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>das Alter keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Ceritinib-Exposition hat.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	
Pädiatrische Patienten	<p>Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels weist darauf hin, dass es keine Daten in dieser Patientenpopulation gibt.</p> <p>Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verweist darauf, dass die Europäische Arzneimittelagentur auf die Verpflichtung verzichtet hat, die Ergebnisse von Studien mit Ceritinib in allen Untergruppen der pädiatrischen Population mit Lungenkarzinom (kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Karzinom) einzureichen.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Schwangere und stillende Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter	<p>Entsprechende Informationen werden in Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bereitgestellt.</p> <p>Präklinische Sicherheitsdaten zu reproduktiven toxikologischen Studien (z. B. embryo-fetale Entwicklungsstudien) und die möglichen Auswirkungen von Ceritinib auf die Fruchtbarkeit werden in Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erläutert.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Langzeitsicherheit	<p>Die derzeit verfügbaren Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit zur Risikominimierung.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine
Gleichzeitige Anwendung von Ceritinib und CYP3A, CYP2C9, CYP2A6 oder CYP2E1 Substraten; Ceritinib und Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können	<p>Leitlinien für eine regelmäßige Überwachung des EKGs und von Elektrolyten bei Patienten, die Medikamente einnehmen, welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, finden sich in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ warnt vor gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.</p> <p>Die Packungsbeilage enthält detaillierte Anweisungen zu</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Arzneimitteln, die mit Ceritinib interagieren könnten, und die Anweisung, den Arzt oder Apotheker über die Anwendung solcher Arzneimittel zu informieren.	
Gleichzeitige Anwendung von Ceritinib und Magensäure-reduzierenden Mitteln, wie PPI	Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zeigt an, dass Magensäure-reduzierende Mittel die Löslichkeit von Ceritinib verändern und seine Bioverfügbarkeit reduzieren können. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie eingeleitet und überwacht werden.	Keine
Abkürzungen: ADR, Adverse drug reaction; ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; DILI, Drug-induced liver injury; EKG, Elektrokardiogramm; ILD, interstitielle Lungenerkrankung; PPI, Protonenpumpen-Inhibitor; QTc, Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)		

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Ceritinib wurden der Fachinformation zu Ceritinib entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen Annex I-III des European Public Assessment Report für Ceritinib (2) sowie dem Risk Management Plan (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: August 2015.
- (2) European Medicines Agency. European Public Assessment Report Zykadia. Annex I-III. 2015 Sep 28.
- (3) EU Safety Risk Management Plan (RMP) Ceritinib. 2016 Mar 29.