

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation.

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

Stand:
20.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	110
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	112
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	114
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	116
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	119
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	137
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	138
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	138
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	143
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	143
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	144

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1 Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms.	19
Tabelle 3-2 TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (8. Auflage).....	21
Tabelle 3-3 Stadien-Einteilung des Lungenkarzinoms (UICC 8. Auflage)	22
Tabelle 3-4 Prognose von Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC gegenüber Patienten mit NSCLC mit ALK- oder EGFR-Mutationen.....	25
Tabelle 3-5 Wirksamkeit der Erst- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit BRAF-V600E- positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.	30
Tabelle 3-6 Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 2	35
Tabelle 3-7 Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts	36
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-9 Verteilung der Tumorhistologie des Lungenkarzinoms	39
Tabelle 3-10 Verteilung der UICC-Stadien des Lungenkarzinoms	40
Tabelle 3-11 Anteil der BRAF-V600-Mutation bei Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC.....	41
Tabelle 3-12 Anteil der NSCLC-Patienten in verschiedenen Therapielinien	42
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	44
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	96
Tabelle 3-20 Kostenspannen der Leistungspositionen 86512 und 86516 gemäß „Onkologie-Vereinbarung“	97
Tabelle 3-21: 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)	101

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	111
Tabelle 3-23 Empfohlene Dosisreduktionen	121
Tabelle 3-24 Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse (<i>adverse event</i> , AE)	121
Tabelle 3-25 Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Risk minimization measures)	139

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Relatives Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium.....	23
Abbildung 2 Vergleich der Endpunkte Gesamtansprechrates (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und 12-Monats-Überleben (12-months-OS) bei Patienten mit BRAF-, ALK- oder EGFR-mutiertem NSCLC in zweiter Therapielinie.	25
Abbildung 3 Krankheitsfreies und Gesamtüberleben von Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC gegenüber Patienten mit nicht-BRAF-mutiertem Tumor.	26
Abbildung 4 Inzidenz- und Mortalitätsraten der zehn häufigsten Karzinome in Deutschland.	32
Abbildung 5 Tabellarische Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland.....	33
Abbildung 6 Entwicklung der Inzidenz und Mortalität von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland.....	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
cuSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
KG	Körpergewicht
LENS	Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion
M/I-Index	Mortalität/Inzidenz-Index
Nab-Paclitaxel	Paclitaxel in Nanopartikel-Formulierung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NSCLC	Non-small cell lung cancer
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression-free Survival
SCLC	Small cell lung cancer
RMP	Risk-Management-Plan
RPED	Retinal pigment epithelial detachment
RVO	Retinal vein occlusion
SAPV	Spezialisierte ambulante palliative Versorgung
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale contre le Cancer
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.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer BRAF¹-V600-Mutation (1).

Im Rahmen der Beratung gemäß §8 AM-NutzenV hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in diesem Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (2):

Patienten ohne Vorbehandlung

- Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des Zulassungsstatus)

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage IV zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)

oder

- Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in Nanopartikel-Formulierung (nab-Paclitaxel)

- Patienten mit ECOG PS 2:
 - Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.

¹ Rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B

Patienten mit Vorbehandlung

- Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:
 - Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- Für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:
 - Best Supportive Care (BSC)

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß §8 AM-NutzenV am 02. März 2017 durch den G-BA festgelegt (Beratungsanforderung 2016-B-204). 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 nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation und einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0, 1 oder 2), eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Auch für Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand kann eine platinbasierte Chemotherapie in Betracht gezogen werden (2). Für nicht-vorbehandelte Patienten mit einem ECOG PS 2 kann alternativ eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Frage kommen. Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie (im Folgenden „vorbehandelte Patienten“) kommt eine Chemotherapie mit Docetaxel oder

Pemetrexed oder eine Therapie mit Nivolumab in Betracht. Der G-BA weist darauf hin, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen umfasst, die als zweckmäßig erachtet werden und der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens aus diesen zweckmäßigen Vergleichstherapien auswählen und im Dossier den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer oder auch mehreren der genannten Vergleichstherapien darlegen kann (2).

Für die Frage, ob bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation eine weitere antineoplastische Therapie mit den genannten Substanzen zum Einsatz kommt, ist neben dem Erfolg und der Verträglichkeit der Erstlinientherapie und der Berücksichtigung des individuellen Wunsches des Patienten, dessen Krankheitsverlauf, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, vor allem dessen Allgemeinzustand ausschlaggebend. Aus Sicht des G-BA kommt eine solche Therapie dabei insbesondere für Patienten mit einem ECOG PS von 0, 1 oder gegebenenfalls 2 in Betracht (2). Für vorbehandelte Patienten, die nicht für eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder eine Therapie mit Nivolumab in Frage kommen, wird entsprechend der Festlegung des G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Darunter werden gemäß der Definition des G-BA insbesondere Patienten mit einem ECOG PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 verstanden (2).

Entsprechend den Kriterien des ECOG PS sind Patienten mit ECOG PS 3 und 4 weitgehend oder völlig unfähig, sich selbst zu versorgen, und benötigen eine kontinuierliche ärztliche und pflegerische Betreuung (3). Definitionsgemäß ist BSC eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als primäres Therapieziel verfolgt wird (2). Daraus lässt sich ableiten, dass die Patientenpopulation, für die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird, gemäß §37b SGB V regelhaft einen Anspruch auf eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) hat². Gemäß der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verordnung von spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (zuletzt geändert am 15. April 2010) umfasst die „SAPV ... je nach Bedarf alle Leistungen der ambulanten Krankenbehandlung soweit diese erforderlich sind, um die in § 1 Abs. 1 genannten Ziele zu erreichen“. Die Ziele gemäß §1 Abs. 1 der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verordnung von spezialisierter ambulanter Palliativversorgung werden wie folgt definiert: „...die Lebensqualität und die Selbstbestimmung schwerstkranker Menschen zu erhalten, zu fördern und zu verbessern und ihnen ein menschenwürdiges Leben

² §37b SGB V Abs. 1: „Versicherte mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei einer zugleich begrenzten Lebenserwartung, die eine besonders aufwändige Versorgung benötigen, haben Anspruch auf spezialisierte ambulante Palliativversorgung.“

bis zum Tod in ihrer vertrauten häuslichen oder familiären Umgebung zu ermöglichen. Im Vordergrund steht anstelle eines kurativen Ansatzes die medizinisch-pflegerische Zielsetzung, Symptome und Leiden einzelfallgerecht zu lindern.“

Gemäß den Angaben in der (derzeit in Überarbeitung befindlichen) deutschen S3-Leitlinie über die „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft umfasst BSC in der palliativen Behandlungssituation des Lungenkarzinoms neben der täglichen Betreuung durch speziell qualifizierte Pflegekräfte unter anderem die Behandlung der folgenden häufig auftretenden Symptome (4):

- Schmerzen

Rund 75% der Lungenkrebspatienten, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien, leiden unter Schmerzen. Die leitliniengerechte medikamentöse Schmerztherapie erfolgt nach dem WHO-Stufenschema. Daher erfolgt ein Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika der WHO-Stufe I (Paracetamol, Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Metamizol, Coxibe) sowie bei nicht ausreichender Effizienz für die Kombination mit Opioid-Analgetika der WHO-Stufen II (Tramadol, Tilidin) oder III (Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin, L-Methadon). Bei der Auswahl der patientenindividuell geeigneten Schmerztherapeutika sind insbesondere die Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen der Nicht-Opioide zu berücksichtigen. Bei Opioidtherapie erfolgt zusätzlich eine kontinuierliche Obstipationsprophylaxe. Daneben kommt ergänzend in Abhängigkeit von Ursache und Art des Schmerzes die Gabe von Kortikosteroiden, Amitriptylin, Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin sowie Bisphosphonaten in Betracht.

Schmerzen durch Knochenmetastasen werden durch eine palliative Strahlentherapie behandelt. Das individuelle Bestrahlungsschema wird in Abhängigkeit von Art und Ausbreitung des Tumorleidens sowie vom Allgemeinzustand des Patienten gewählt. Der schmerzlindernde Effekt kann durch eine zusätzliche Bisphosphonatgabe verbessert werden. Bei multiplen schmerzhaften Knochenmetastasen kann alternativ eine Radionukleotidtherapie eingesetzt werden.

- Dyspnoe (Atemnot)

Bei Lungenkrebspatienten ist Atemnot das häufigste Symptom und belastet 50– 80 % aller Patienten in der palliativen Behandlungssituation. Für die symptomatische Therapie akuter Atemnotattacken und progredienter Atemnot werden u.a. Opiate eingesetzt. Die Sauerstofftherapie kann ein Teil der palliativen Therapie sein, so verbessert ein nachweisbarer

Anstieg der Sauerstoffsättigung häufig das Befinden der Patienten. Sedativa können bei Dyspnoe-begleitenden Panikattacken und Angst gegeben werden. Spezielle Kenntnisse des Pflegedienstes im Umgang mit Patienten mit Atemnot führen zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle und der Lebensqualität. Nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Atemtechnik, Lagerung, Ernährungsmanagement, Physiotherapie und Psychotherapie sind gemäß der Leitlinie ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des Symptoms Dyspnoe. Bei Vorliegen eines Pleuraergusses sind eine diagnostische und therapeutische Punktion und gegebenenfalls die Durchführung einer Pleurodese erforderlich. Ein Perikarderguss kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer lebensbedrohlichen Einschränkung der Herzfunktion führen. Behandlungsoptionen bestehen hier in einer Perikardpunktion, einer intraperikardialen Ballonperikardiotomie und einer operativen Perikardfensterung.

- Husten/Bluthusten

Bei nichtproduktivem Husten können Levodropropizin oder Dihydrocodein eingesetzt werden. Hämoptysen (Bluthusten) sind eine häufige Komplikation des Lungenkarzinoms. Die potenzielle Lebensbedrohlichkeit resultiert aus der Verlegung der zentralen Atemwege durch Blut und/oder Koagula. Ein massiver Bluthusten (Hämoptoe) ist ein lebensbedrohlicher Notfall und erfordert eine sofortige Bronchoskopie zur Blutungslokalisierung und Therapie, z.B. mittels Bronchialarterienembolisation. Zur Palliation wird bei einer fulminanten, terminalen Hämoptoe die Gabe eines Opioids empfohlen.

- Heiserkeit

Die tumorbedingte Irritation oder Kompression des N. recurrens kann zu einer Funktionseinschränkung bis Parese der betroffenen Stimmbandseite führen. Sind alle tumorspezifischen therapeutischen Maßnahmen ausgeschöpft können verschiedene operative Eingriffe, wie z.B. die palliative Medialverlagerung des betroffenen Stimmbandes oder die Implantation eines Silikonelastomers sowie die lokale Injektion von Gelfoam oder Polytetrafluoroethylen (Teflon) in die Stimmlippe, durchgeführt werden, um einen ausreichenden Stimmlippenschluss zu erreichen.

- Dysphagie

Störungen des Schluckvorganges infolge verengender Prozesse durch Tumorkompression von außen werden durch lokale Therapieverfahren (Operation, Bestrahlung, interventionelle

Endoskopie) behandelt. Ist dies nicht möglich, wird die enterale Nahrungsaufnahme mittels einer PEG³ gesichert oder eine parenterale Ernährung eingeleitet.

- Übelkeit und Erbrechen

Die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei fortgeschrittenem Lungenkarzinom sollte kausal erfolgen. Zur symptomatischen Behandlung kann Metoclopramid und/oder Dexamethason eingesetzt werden.

- Metastasen

Die Behandlung der symptomatischen Metastasen ist von der Lokalisation abhängig. Knochenmetastasen, die zu Schmerzen und Instabilität führen, sollten bestrahlt werden, Besteht Frakturgefahr (z.B. bei Wirbelkörpermetastasen oder körpertragenden Knochen) und beträgt die geschätzte Überlebenszeit mehr als vier Wochen, wird die chirurgische Fixierung empfohlen. Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen sollen vorübergehend Dexamethason erhalten. Metastasen des zentralen Nervensystems werden radioonkologisch (mit oder ohne eine kombinierte Chemotherapie) behandelt. Patienten mit Krampfanfällen erhalten eine antikonvulsive Therapie; Valproinsäure gilt hierfür als Medikament der ersten Wahl. Eine Rückenmarkskompression durch Metastasen erfordert eine notfallmäßige Therapie. Zur Diagnosesicherung ist eine Magnetresonanztomographie angezeigt. Als Sofortmaßnahme wird ein Dexamethasonbolus gefolgt von einer Dexamethasonerhaltungstherapie empfohlen. Nach einer chirurgischen Dekompression ist eine anschließende Strahlentherapie indiziert.

Neben den genannten symptomspezifischen Maßnahmen ist der Einsatz von psychologischen und physiotherapeutischen Interventionen in der S3-Leitlinie empfohlen. So sollte die Anwendung psychologischer Methoden der Erkrankungsphase und der Kooperationsfähigkeit des Patienten angepasst werden. Als erfolgreich haben sich Entspannungstechniken, Gesprächstherapie und psychoonkologische Begleitung gezeigt. Insbesondere für die Symptomkontrolle bei Dyspnoe, die Leistungsfähigkeit und den emotionalen Status konnte eine Verbesserung gezeigt werden. Begleitende physiotherapeutische Maßnahmen wirken sich in allen Phasen der Lungenkrebserkrankung hinsichtlich der Symptomkontrolle und Krankheitsbewältigung positiv aus (4).

³ percutan endoskopische Gastrostomie

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 Dabrafenib, der Niederschrift zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (Vorgangsnummer 2016-B-204). 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 Tafinlar. Stand: März 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-204. Datum des Gesprächs: 02. März 2017.
3. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5:649-55.

4. 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.

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 gehört zu den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland. So verstarben im Jahr 2015 in Deutschland insgesamt 45.224 Personen (4,9 % aller Todesfälle) an bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge (Lungen- und Bronchialkrebs; C34) (1). Nachfolgend wird die Erkrankung anhand von Ätiologie, Pathogenese, Klinik, Klassifikation, Stadien-Einteilung und Prognose näher beschrieben. Der Fokus liegt dabei auf Patienten der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, die entsprechend der Zulassungsindikation im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, BRAF-V600-positiven NSCLC umfasst.

Ätiologie und Pathogenese

Das Lungenkarzinom ist ein vom respiratorischen Epithel ausgehender maligner Tumor der Lunge. Grundsätzlich liegt der Entstehung von Lungenkarzinomen ein mehrstufiger Prozess zugrunde, in dem die Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen (Karzinogenen) zu genetischen Schäden im Gewebe führt. Nach einer Latenzzeit von etwa 30 Jahren kommt es zu einer Epitheldysplasie und zur Entstehung von malignen Epithelzellen (2).

Etwa 85-90 % der Lungenkarzinome entstehen aufgrund der Zigarettenrauchexposition (2, 3). Hierbei bestimmen Dauer und Ausmaß des Rauchens die Höhe des Lungenkrebsrisikos. Über die Anzahl der täglich gerauchten Zigarettenpackungen (pack years = Anzahl der täglich gerauchten Packungen x Raucherjahre) kann die Höhe der Risikosteigerung abgeschätzt werden (z.B. führen 40 pack years zu einem 10-fach erhöhten Lungenkrebsrisiko). Im Jahr 2016 konnte für das im vorliegenden Indikationsgebiet besonders relevante Adenokarzinom der Lunge gezeigt werden, dass das Ausmaß von spezifischen Mutationen bei Rauchern höher ist als bei Nichtrauchern und dass die Höhe des Zigarettenkonsums mit der Anzahl spezifischer Mutationen assoziiert ist (4). Kommt neben dem Zigarettenkonsum eine zusätzliche Exposition mit anderen Karzinogenen, wie z.B. Asbestverbindungen, Quarzstäube, ionisierende Strahlung bzw. strahlende Stoffe (z.B. Radon-Gas) oder Industrie-

oder Verkehrsabgase hinzu, potenziert sich das Lungenkrebsrisiko. Passivrauchen führt zu einer Erhöhung des Lungenkrebsrisikos um den Faktor 1,3 bis 2,0. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Lungenkrebs sind eine genetische Disposition sowie bestehende Lungennarben (2, 5).

Klinik

Im Frühstadium des Lungenkarzinoms gibt es meist keine typischen klinischen Symptome (2). Symptome, die Patienten bei der Erstvorstellung zeigen, sind häufig bereits Auswirkungen einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung (6).

Symptome, die durch den Primärtumor verursacht sind, werden häufiger durch zentral sitzende als durch peripher lokalisierte Tumore ausgelöst. Das häufigste Symptom ist Husten, gefolgt von Dyspnoe, Thoraxschmerz und Hämoptyse (2, 7, 8). Durch die lokale Ausbreitung des Primärtumors und 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) (2, 5). Viele Patienten leiden außerdem unter unspezifischen Symptomen wie Fieber, Schwäche, Fatigue, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (5, 7). Dazu kommen durch Fernmetastasen verursachte Symptome, die in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen variieren und beim Lungenkarzinom vor allem Knochen und Gehirn betreffen (5, 8).

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC leiden somit unter einer ausgeprägten Krankheitslast, welche zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität führt. Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine palliative therapeutische Situation handelt, steht neben der Verlängerung der Überlebenszeit, der Linderung der Krankheitssymptome und dem Erhalt der Lebensqualität auch das Nebenwirkungsspektrum der Therapie im Vordergrund der Therapieentscheidung.

Tabelle 3-1 Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms.

Symptome	Häufigkeit (%)
Husten	8-75
Gewichtsverlust	0-68
Dyspnoe	3-60
Thoraxschmerz	20-49
Hämoptyse	6-35
Knochenschmerz	6-25
Trommelschlägelfinger	0-20
Fieber	0-20
Schwäche	0-10
Obere Einflusstauung (Vena cava Obstruktion)	0-4
Dysphagie	0-2
Stridor und Kurzatmigkeit	0-2
Quellen: Spiro et al. 2007 und Ost et al. 2013 (7, 8)	

Histologie

Histologisch wird zunächst zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC = „small cell lung cancer“) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC = „non-small cell lung cancer“) unterschieden, wobei das NSCLC mit 85% der Fälle den größten Anteil ausmacht (2). Das NSCLC wird weiter histologisch nach Zelltyp differenziert in das Plattenepithelkarzinom (ca. 40% der Fälle), das Adenokarzinom (ca. 35% der Fälle, Inzidenz steigend), das großzellige Karzinom (10% der Fälle) und weitere seltenere Subentitäten. Jeder dritte Tumor weist jedoch verschiedene histologische Anteile auf, so dass die genannten Zahlen schwanken können (2). Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei BRAF-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen ist das Adenokarzinom mit einem Anteil von etwa 90% am häufigsten vertreten (9-11).

Molekularpathologie

Neben der histopathologischen Klassifikation hat in den letzten Jahren die molekulare Charakterisierung der Tumore 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, die bereits für die Behandlung einiger Tumore mit z.B. ALK- oder EGFR-Mutationen erfolgreich eingesetzt wird (12-15). Seitdem die BRAF-

Mutation erstmals im Jahr 2002 beschrieben wurde, stehen auch BRAF-mutierte Tumoren im Fokus der Etablierung neuer zielgerichteter Therapien (16-22).

Die BRAF-V600-Mutation führt zur Überaktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs. Dieser Signalweg spielt für die Regulation von Zellproliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) eine bedeutsame Rolle. Die Überaktivierung des MAPK-Signalweges durch die BRAF-V600-Mutation führt über die Phosphorylierung von MEK zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum. Durch die selektive Inhibition dieses Signalweges steht nun künftig auch Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC eine potente, zielgerichtete Therapie zur Verfügung (23).

BRAF-Mutationen wurden bei verschiedenen Tumoren identifiziert, darunter bei 50 % der malignen Melanome, 45 % der papillären Schilddrüsenkarzinome und 10 % der Kolonkarzinome, sowie bei Ovarial-, Brust- und Lungenkrebs (22, 24, 25).

Gemäß der aktuellsten Datenlage ist die BRAF-Mutation bei etwa 1–2 % aller NSCLC zu finden (23, 26), wobei sie am häufigsten an Codon 600 lokalisiert ist (BRAF-V600-Mutation) (9, 27). Die BRAF-V600-Mutation wird etwa bei 50–60% der BRAF-mutierten NSCLC gefunden (Tabelle 3-11). Darunter kommt der Austausch von Valin und Glutamat an Codon 600 (das heißt die BRAF-V600E-Mutation) mit etwa 90 % am häufigsten vor (9, 27).

Klassifikation und Stadien-Einteilung

Der primäre therapeutische Ansatz wird neben der histologischen Tumorentität auf Basis der TNM-Klassifikation bzw. der daraus abgeleiteten UICC-Stadien-Einteilung ausgewählt (28, 29). Das Tumorstadium wird anhand der Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), des Lymphknotenbefalls (N-Status) und der Präsenz von Fernmetastasen (M-Status) bestimmt (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2 TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (8. 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 \leq 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom ¹
T1a	Läsion \leq 1 cm
T1b	Läsion $>$ 1 bis 2 cm
T1c	Läsion $>$ 2 bis 3 cm
T2	Tumor $>$ 3 cm \leq 5 cm mit – Befall von Hauptbronchus ohne Beteiligung der Carina – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung im Bereich des Hilus, Teilen der Lunge oder der ganzen Lunge
T2a	Läsion $>$ 3 bis 4 cm
T2b	Läsion $>$ 4 bis 5 cm
T3	Tumor $>$ 5 bis 7 cm oder Infiltration von Brustwand, parietalem Perikard, getrennte Herde im gleichen Lungenlappen
T4	Tumor $>$ 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration von Zwerchfell, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, N. recurrens, 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 supraklavikulären Lymphknoten
M: Metastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss; Tumorherde in kontralateralem Lungenlappen; Tumor mit Pleura- oder Perikardlymphknoten
M1b	Eine extrathorakale Metastase
M1c	Multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen
¹ solitäres Adenokarzinom mit einer Größe \leq 3cm, einem prädominant-lepidischen Wachstumsmuster und einer Invasionstiefe \leq 5 mm	
Quellen: Goldstraw P et al. 2016 (29), Rami-Porta R et al. 2017 (28)	
Abkürzungen: TNM = Tumor-Node-Metastasis; UICC = Union Internationale contre le Cancer	

Anhand der TNM-Klassifikation wird die Erkrankung in vier UICC-Stadien eingeteilt, welche mit der Prognose und der Therapie der Erkrankung assoziiert sind (Tabelle 3-3). Während der Tumor in den frühen Stadien (Stadium I und II) klein und lokal auf die Lunge oder einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt ist, sind in fortgeschrittenen Stadien bereits größere Primärtumoren vorhanden 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 (5). Das Lungenkarzinom im Stadium IV stellt das Endstadium der Erkrankung dar und weist eine infauste Prognose auf; ein kurativer therapeutischer Ansatz ist nicht mehr gegeben (30).

Tabelle 3-3 Stadien-Einteilung des Lungenkarzinoms (UICC 8. Auflage)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Metastasen
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA1	T1a (mi), T1a	N0	M0
Stadium IA2	T1b	N0	M0
Stadium IA3	T1c	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T2b	N0	M0
Stadium IIIB	T1a-c	N1	M0
	T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stadium IIIC	T3, T4	N3	M0
Stadium IVA	jedes T	jedes N	M1a-b
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1c
Quellen: Goldstraw P et al. 2016 (29), Rami-Porta R et al. 2017 (28)			
Abkürzungen: Tis = carcinoma in situ; UICC = Union Internationale contre le Cancer			

Prognose

Die Prognose von Patienten mit Lungenkrebs ist nach wie vor schlecht (3). Über 30 % der Patienten versterben noch im Jahr der Diagnose (31), die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei nur 16–21 % (32). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung (Abbildung 1) (33). In den fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV liegt das mediane Gesamtüberleben unter der Standardchemotherapie lediglich bei 8 bis 12 Monaten (5, 34, 35), nach 5 Jahren sind nur noch 4 % der Patienten mit Fernmetastasen am Leben (33).

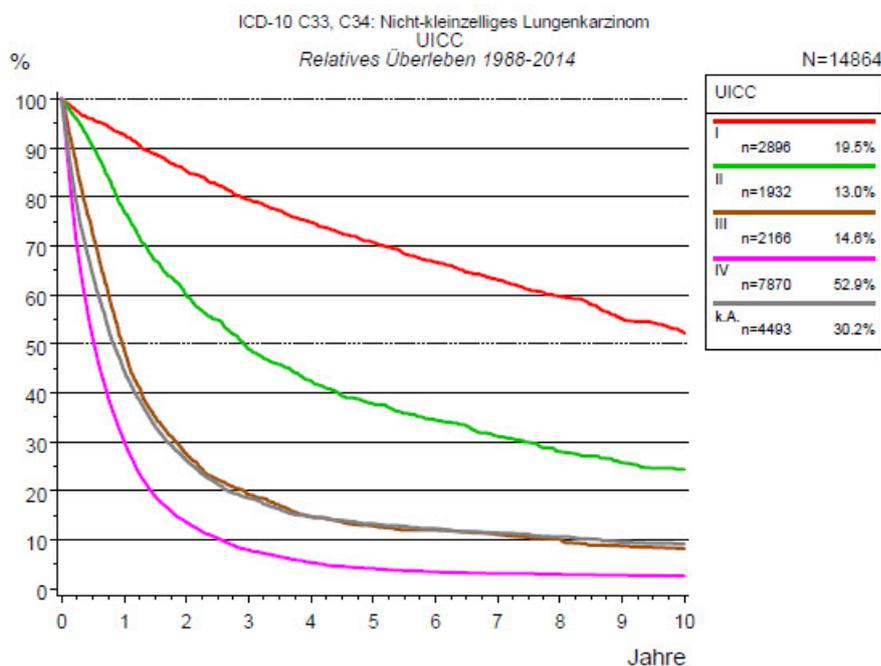


Abbildung 1 Relatives Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium.

Quelle: Tumorregister München, 2016 (33).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ist bereits zugelassen für das maligne Melanom und im vorliegenden Anwendungsgebiet nun zusätzlich indiziert für erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen BRAF-V600-positiven NSCLC.

Dabrafenib und Trametinib hemmen zwei der Kinasen des MAPK-Signalweges, MEK und RAF. Die Kombination beider Arzneimittel ermöglicht eine gemeinsame und damit effektivere Inhibition dieses Signalübertragungsweges (23, 36-38).

Bislang stand diese effektive Therapieoption nur für Patienten mit BRAF-mutiertem malignem Melanom in Deutschland zur Verfügung. Jedoch wird die BRAF-Mutation auch bei vielen weiteren Tumoren gefunden, u.a. beim fortgeschrittenen NSCLC, dessen Therapieoptionen, insbesondere wenn keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht, derzeit noch stark limitiert sind. Die Standardtherapie der betroffenen Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC unterscheidet sich derzeit nicht von der Therapie von NSCLC-Patienten ohne aktivierende Treibermutation. Es kommt daher meist eine nicht-zielgerichtete anti-proliferative Therapie zum Einsatz. Die Prognose für diese Patienten ist daher bislang schlecht (siehe dazu Abschnitt 3.2.2.).

Der folgende Abschnitt zeigt, dass die Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC eine hocheffektive, vielversprechende therapeutische Option darstellt. Es ist davon auszugehen, dass sich die Prognose für Patienten, die von einem BRAF-mutierten NSCLC betroffen sind, mit dieser zielgerichteten Therapie deutlich verbessern wird.

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 (39, 40). Dies zeigt die niedrige relative 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern (32). Insbesondere Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit fortgeschrittener Erkrankung sind davon betroffen, da sich die Wahrscheinlichkeit zu Überleben mit dem Fortschreiten der Erkrankung verringert. Nach 5 Jahren sind nur noch 4 % der Patienten mit Fernmetastasen am Leben (33).

Neben der schlechten Prognose ist die Erkrankung in diesem Stadium mit einer ausgeprägten Krankheitslast und einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (41-44).

Prognose des BRAF-V600-positiven, fortgeschrittenen NSCLC

Der hohe ungedeckte therapeutische Bedarf von Patienten mit einem BRAF-mutierten NSCLC zeigt sich deutlich im Vergleich mit NSCLC-Patienten, deren Tumore andere aktivierende Treiber-Mutationen aufweisen. Die Prognose von Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC ist erheblich schlechter als die Prognose bei EGFR- oder ALK-mutiertem NSCLC (26) (Abbildung 2 und Tabelle 3-4).

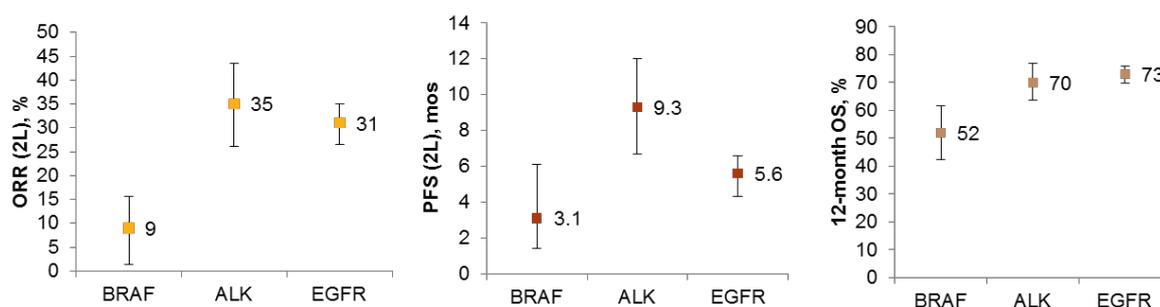


Abbildung 2 Vergleich der Endpunkte Gesamtansprechrates (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und 12-Monats-Überleben (12-months-OS) bei Patienten mit BRAF-, ALK- oder EGFR-mutiertem NSCLC in zweiter Therapielinie.

Abkürzungen: 2L = Zweitlinientherapie; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival. Quelle: Barlesi et al. 2016 (26)

Tabelle 3-4 Prognose von Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC gegenüber Patienten mit NSCLC mit ALK- oder EGFR-Mutationen.

Median (95% -KI)	BRAF	ALK	EGFR
ORR (1L; %)	23,0 (15,0-30,8)	41,0 (34,4-48,3)	48,0 (44,3-50,8)
ORR (2L; %)	9,0 (1,4-15,6)	35,0 (26,1-43,5)	31,0 (26,5-35,1)
PFS (1L; Monate)	7,5 (5,6-12,3)	14,5 (11,0-16,7)	15,4 (13,7-17,6)
PFS (2L; Monate)	3,1 (1,4-6,1)	9,3 (6,7-12,0)	5,6 (4,3-6,6)
12-Monats-OS (%)	52,0 (42,4-61,6)	70,0 (63,6-76,8)	73,0 (69,8-75,9)

Abkürzungen: 1L = Erstlinientherapie; 2L = Zweitlinientherapie; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; OS = overall survival; BRAF = Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ALK = anaplastische Lymphomkinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor.

Quelle: Barlesi et al. 2016 (26)

Gegenüber Patienten mit BRAF-Wildtyp NSCLC ist die Prognose für das BRAF-V600E-mutierte NSCLC außerordentlich schlecht (27). Das krankheitsfreie Überleben beträgt bei Patienten mit BRAF-V600E-mutierte NSCLC nur 15,2 Monate gegenüber 52,1 Monaten bei Patienten mit nicht-mutierte Tumor ($p < 0,001$; Abbildung 3). Auch das Gesamtüberleben ist kürzer bei BRAF-V600E-mutierte versus BRAF-Wildtyp NSCLC (29,3 Monate versus 72,4 Monate; $p < 0,001$; Abbildung 3).

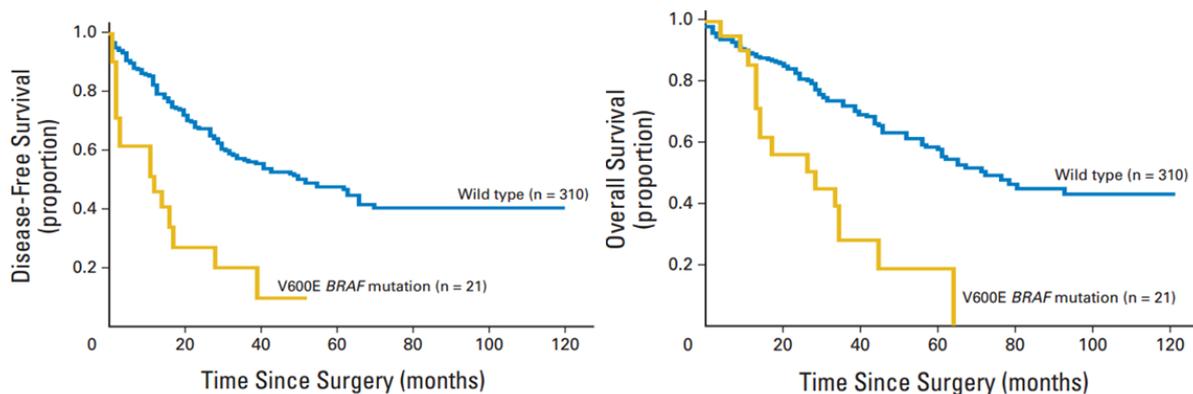


Abbildung 3 Krankheitsfreies und Gesamtüberleben von Patienten mit BRAF-V600E-mutierte NSCLC gegenüber Patienten mit nicht-BRAF-mutierte Tumor.

Abkürzungen: NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival. Quelle: Marchetti et al. 2011 (27)

Therapie des BRAF-V600-positiven, fortgeschrittenen NSCLC

Das fortgeschrittene NSCLC gilt als unheilbar. Therapieziele sind palliativer Natur und umfassen eine Verlängerung der Überlebenszeit sowie die Linderung tumorbedingter Beschwerden und die Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität (45).

Die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC richtet sich nach patientenindividuellen Kriterien wie dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz sowie tumorspezifischen Gesichtspunkten (Histologie und Molekularpathologie) (5). Für Patienten mit BRAF-positivem NSCLC existierte jedoch bis zur Zulassung von Trametinib und Dabrafenib, im Gegensatz zu Patienten mit ALK- oder EGFR-positivem NSCLC, noch keine zugelassene zielgerichtete Therapie, so dass diese Patienten gemäß aktueller Leitlinieninformationen so behandelt wurden, als wäre keine aktivierende Treiber-Mutation nachweisbar (5, 46).

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC ohne Nachweis einer EGFR- oder ALK-Mutation, ist noch immer die platinbasierte Chemotherapie oder die Kombination einer Platinkomponente mit einem Drittgenerationszytostatikum als Standardtherapie etabliert (5, 46). Ab einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 2 kommt gegebenenfalls eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum in Betracht. Die Überlegenheit der Chemotherapie gegenüber BSC zeigte eine Meta-Analyse der NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, die 2.714 Patienten aus 16 randomisierten kontrollierten Studien untersuchte. Hierbei zeigte sich, dass unabhängig von Alter, Geschlecht und Histologie das Gesamtüberleben von Patienten unter Chemotherapie länger ist als unter BSC (6 Monate versus 4,5 Monate). Ein Hinweis für die Überlegenheit spezifischer Substanzen oder Regimes zeigte sich hingegen nicht (47). Auch die verschiedenen Kombinationen von Platin mit Drittgenerationszytostatika sind hinsichtlich ihrer Effektivität vergleichbar (35).

Als Optionen für die Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne Nachweis einer ALK- oder EGFR-Mutation kommen gemäß aktueller Leitlinien neben Docetaxel und Pemetrexed grundsätzlich auch verschiedene neue Substanzen (z.B. Angiogenese-Hemmer oder PDL1-Inhibitoren) in Betracht (5, 46). Die Docetaxel-Monotherapie war in der Therapie des vorbehandelten fortgeschrittenen NSCLC in den letzten Jahren Standardtherapie (48, 49). Vor dem Hintergrund der aktuell dynamischen Entwicklung in der Therapie des NSCLC nach Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung ist jedoch davon auszugehen, dass die Docetaxel-Monotherapie ihren Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation weitgehend verlieren wird. So erwies sich die Docetaxel-Monotherapie gegenüber allen anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln als unterlegen (50-56). Demgemäß wird die Docetaxel-Monotherapie in der medizinischen Fachwelt nicht mehr als zu präferierende Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC angesehen (57). Dies bestätigen die Ergebnisse einer von Novartis beauftragten und von Elsevier durchgeführten Analyse der InGef-Forschungsdatenbasis zur Versorgungssituation von erwachsenen, vorbehandelten Lungenkrebs-Patienten (ICD-10-GM C34-Diagnose) in Deutschland. Untersucht wurden die Arzneimittel-Verordnungen von insgesamt 272 Patienten in den Quartalen 1/2015 bis 3/2016. Dabei zeigte die Entwicklung der Arzneimittel-Verordnungen über den Untersuchungszeitraum, dass die Verordnungen von Docetaxel als Monotherapie abnahmen wohingegen die Verordnungen von Nivolumab deutlich anstiegen (58). Im ersten Quartal 2015 wurden insgesamt 16 Patienten ausgewertet, davon erhielten 81 % (n=13) eine Monotherapie mit Pemetrexed. Die übrigen drei Patienten konnten nicht näher zugeordnet werden, da aus Datenschutzgründen erst ab einer Anzahl von n=5 Patienten eine Zuordnung zu einer Substanz erfolgte. Im zweiten Quartal 2015 gingen insgesamt 45 Patienten in die Untersuchungen ein, davon erhielten 20 % der Patienten eine

Monotherapie mit Docetaxel (n=9). Die am häufigsten verabreichte Therapie im zweiten Quartal 2015 war Pemetrexed (78 %; n=35). Nivolumab-Verordnungen erhielten zu diesem Zeitpunkt weniger als 5 % der Patienten. Im dritten Quartal 2016 mit insgesamt 115 Patienten, die untersucht wurden, fiel der Anteil der Docetaxel-Patienten auf 9% ab (n=10). Pemetrexed erhielten 31 % der Patienten (n=36) und Nivolumab 63 % der Patienten (n=72).

Pemetrexed ist im Gegensatz zu Docetaxel weiterhin fester Bestandteil der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC (3, 5, 46). Hanna et al. zeigten in einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich zwischen Pemetrexed und Docetaxel bei Äquieffektivität in Bezug auf Ansprechen und Gesamtüberleben, dass Pemetrexed ein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil aufweist (54). In einer Subgruppenanalyse von Scagliotti et al. zeigte sich außerdem für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 8,0 Monaten unter Docetaxel auf 9,3 Monate unter Pemetrexed (HR=0,78 [0,61-1,00], p=0,048)(55, 59).

Der Anti-PD-1 Antikörper Nivolumab ist eine vielversprechende neuere Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Seit April 2016 ist der Wirkstoff auch für das nicht-plattenepitheliale NSCLC zugelassen. Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie und Progress nach einer platinbasierten Chemotherapie führte Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel zu einer Verbesserung der medianen Überlebenszeit um 2,8 Monate (HR=0,73 [0,59; 0,89], p=0,002) (50). Für Nivolumab liegt ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vor, in dem ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich festgestellt wurde (50, 60). Auch der Anstieg der Verordnungen von Nivolumab für Patienten mit vorbehandeltem Lungenkarzinom deutet darauf hin, dass Nivolumab als Therapieoption im klinischen Versorgungsalltag an Bedeutung gewinnt (58).

Der therapeutische Stellenwert der neueren Wirkstoffe Ramucirumab, Nintedanib und Pembrolizumab in der klinischen Versorgungsrealität lässt sich noch nicht abschließend beurteilen. Grundsätzlich zeigten alle Wirkstoffe im Rahmen der klinischen Studien eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit gegenüber Docetaxel bei Patienten mit NSCLC (51, 53, 56). Ramucirumab führte bei Patienten in der Zweitlinientherapie des NSCLC, unabhängig von der Histologie, zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,2 Monate (HR=0,86 [0,75; 0,98], p=0,023) (56). Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel konnte bei Patienten mit Adenokarzinom der Lunge eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit um 2,3 Monate (HR=0,83 [0,70; 0,99], p=0,0359) gezeigt werden (51). Pembrolizumab führte in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (KG) oder mit 10 mg/kg KG im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie zu einer statistisch signifikanten

Verlängerung der Überlebenszeit um 1,9 Monate bzw. 4,2 Monate (53). Der G-BA hat in der Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab, einen geringen Zusatznutzen für Nintedanib und keinen Zusatznutzen für Ramucirumab festgestellt (61, 62).

Während Patienten mit EGFR- und ALK-positiven Tumoren nun bereits seit einigen Jahren von der zielgerichteten Therapie mit EGFR-Inhibitoren (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Osimertinib) bzw. ALK-inhibitoren (Crizotinib, Ceritinib) mit hohen Remissionsraten und einer deutlichen Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf über 30 Monate profitieren (5, 63-65), sind für Patienten mit BRAF-positiven Tumoren bislang noch keine spezifischen Therapieansätze verfügbar. Dies ist für diese Patienten besonders dramatisch, da die Wirksamkeit der nicht-zielgerichteten Therapien bei einem BRAF-positiven NSCLC nicht überzeugend ist. Die in der Literatur gefundenen Daten weisen Gesamtansprechraten für Patienten mit einem BRAF-positiven NSCLC für die Erst- oder Zweitlinientherapie zwischen 23 % und 38 % aus. Das berichtete progressionsfreie Überleben liegt bei etwa einem halben Jahr und das Gesamtüberleben unter Chemotherapie für das BRAF-mutierte NSCLC unter Einbeziehung aller Tumorstadien liegt bei unter einem Jahr (Tabelle 3-5). Dabei zeigte sich bereits in der Studie von Gautschi et al. 2015, also vor der Zulassung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie, dass die zielgerichtete BRAF-Inhibition einen deutlichen therapeutischen Vorteil für Patienten mit BRAF-positivem NSCLC mit sich bringt. In dieser Studie, die ein vergleichsweise besseres Tumoransprechen, ein längeres progressionsfreies Überleben und ein längeres Gesamtüberleben für die Patienten mit BRAF-positivem NSCLC ausweist, erhielten alle Patienten im Therapieverlauf einen BRAF-Inhibitor, davon 14 % bereits in erster Therapielinie (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5 Wirksamkeit der Erst- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit BRAF-V600E-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.

Studien	Therapie	N	ORR†	N	PFS*	N	OS*
Erstlinientherapie							
IFCT-Studie 2015 (66) ⁽¹⁾	platinbasierte Chemotherapie (49 %) keine Therapie (34 %) andere Therapie oder klinische Studie (17 %)	189	31	N/A	N/A	189	17,2
Gautschi 2015 (20) ^(2,4)	platinbasierte Chemotherapie (86 %) BRAF-Inhibitor (14 %)	30	38	29	9,3	29	25,3
Cardarella 2013 (9) ⁽²⁾	platinbasierte Chemotherapie (100 %)	7	29	7	4,1	12	10,8
Ilie 2013 (67) ⁽³⁾	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	13	16,5
Zweitlinientherapie							
IFCT-Studie 2015 (66)	platinbasierte Chemotherapie (16 %) keine Therapie (57 %) andere Therapie oder klinische Studie (27 %)	189	23,4	N/A	N/A	N/A	N/A
* Median, Monate; †Angabe in Prozent (%)							
(1) Die Überlebenszeiten wurden ab dem Zeitpunkt des klinischen Tests berechnet.							
(2) Die Überlebenszeiten wurden ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns berechnet.							
(3) Die Überlebenszeiten wurden ab dem Diagnosezeitpunkt berechnet.							
(4) Alle Patienten in der Studie erhielten im Therapieverlauf einen BRAF-Inhibitor, davon 14 % bereits als Erstlinientherapie.							
Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; IFCT = Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique; N/A = nicht angegeben; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.							

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie

Als zentrale Komponente des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs nimmt BRAF eine Schlüsselfunktion bei der Kontrolle von Proliferation und Apoptose ein. Durch die Mutation in Tumoren wird die Kinasefunktion des Proteins konstitutiv aktiviert, was wiederum zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum führt (17, 68). Dabrafenib und Trametinib sind selektive Kinase-Inhibitoren, die gezielt der Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegenwirken und so effizient Proliferation und Überleben von Tumorzellen

mit onkogenen BRAF-Mutationen hemmen. Während Dabrafenib die BRAF-Kinase selbst inhibiert, greift Trametinib an deren Substrat, den beiden Kinasen MEK1 und MEK2, an (17, 68, 69). Neben dem Einsatz als Monotherapie werden die beiden Wirkstoffe in Kombination eingesetzt, um die Inhibition des Signalwegs gemeinsam zu verstärken (23, 36-38).

Sowohl Dabrafenib als auch Trametinib sind bereits als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie für die Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms zugelassen (70, 71). Wie konsistente Ergebnisse aus drei randomisierten kontrollierten Studien zeigen, kann bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombination im Vergleich zur BRAF-Inhibitor-Monotherapie (Dabrafenib oder Vemurafenib) eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um bis zu 7,6 Monate auf über zwei Jahre erreicht werden (18, 72-76). Zudem wird die Entstehung sekundärer Neoplasien, die typische Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitor-Monotherapie darstellen und vermutlich durch die paradoxe Aktivierung des Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen bedingt sind, unter der Kombinationstherapie weitgehend verhindert (36, 37, 77). Dementsprechend hat der Gemeinsame Bundesausschuss für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation einen beträchtlichen Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib festgestellt (19, 78).

Mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie steht nun auch Patienten mit BRAF-V600-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, deren Wirksamkeit den nicht-zielgerichteten Therapiemöglichkeiten bei einer guten Verträglichkeit deutlich überlegen ist (siehe Modul 4). Die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie wird entscheidend dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken. So empfehlen internationale Leitlinien auch bereits die molekularpathologische Testung der BRAF-Mutation, damit die betroffenen Patienten von einer zielgerichteten Therapie profitieren können (3, 46).

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 (79). Insbesondere Männer sind davon betroffen mit 1,2 Millionen Neuerkrankungen weltweit und mit der höchsten geschätzten altersstandardisierten 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 (79).

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 Neuerkrankungen) beim Lungenkarzinom 0,87, wobei die Mortalität parallel zur Inzidenz verläuft (79). Auch in der deutschen Bevölkerung zeigt sich eine ähnlich hohe Mortalität im Vergleich zur Inzidenz (M/I-Index = 0,83) (Abbildung 4)(80). 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 (79).

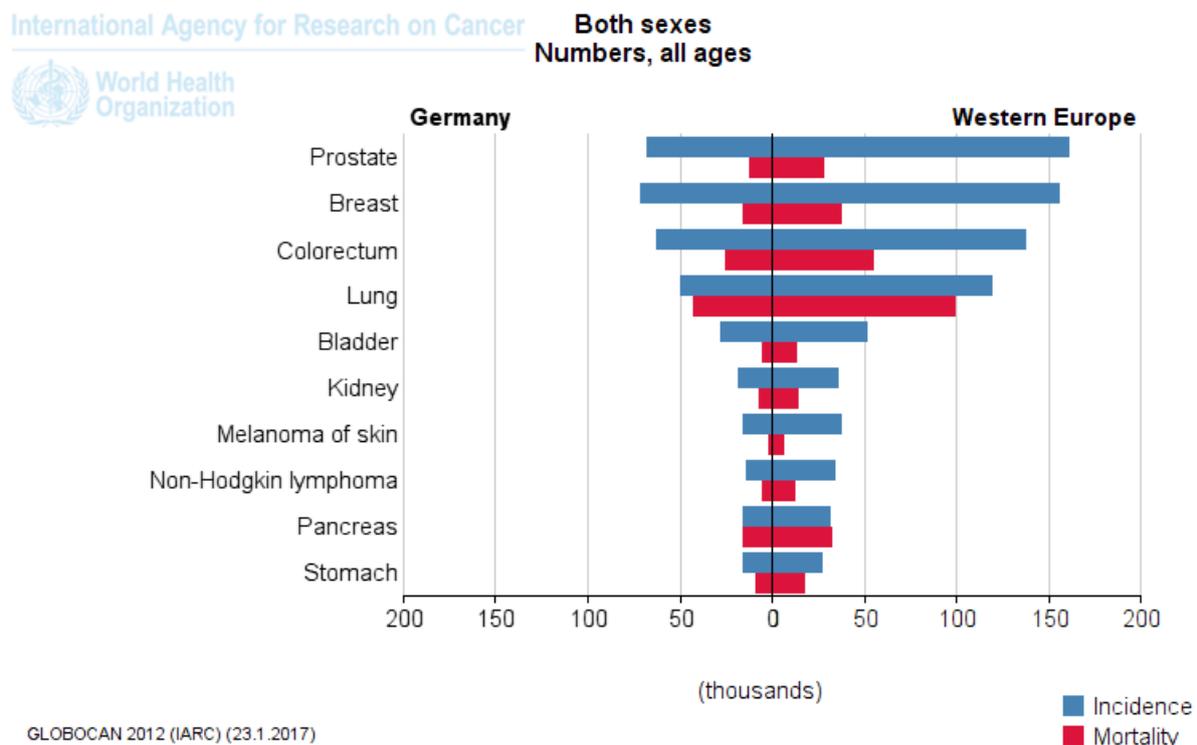


Abbildung 4 Inzidenz- und Mortalitätsraten der zehn häufigsten Karzinome in Deutschland.

Quelle: WHO, International Agency for Research on Cancer, 2012 (80).

Auch die Daten des statistischen Bundesamtes weisen die hohe Bedeutung des Lungenkarzinoms für die Morbidität und Mortalität in Deutschland aus (32): Im Jahr 2012 erkrankten etwa 18.030 Frauen und 34.490 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge. Das Lungenkarzinom war bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland (Sterbefälle: 29.713 Männer und 14.752 Frauen). Die 5-Jahres-Prävalenz wird für das Jahr 2012 mit 49.000 Fällen bei Männern und 29.200 Fällen bei Frauen angegeben. Für das Jahr 2016 geht das Robert Koch-Institut von 35.000 Neuerkrankungen bei Männern und 20.300 bei Frauen aus (Abbildung 5) (32). Die Unsicherheit der Angaben des Robert Koch-Instituts ist als gering einzustufen: „Da vor allem die epidemiologischen Krebsregister der bevölkerungsreichen Bundesländer erst zwischen 2002 und 2009 mit der Erfassung begonnen haben, beruhen die Schätzungen der letzten Jahre auf einer deutlich breiteren Datengrundlage als etwa diejenigen für den Zeitraum vor 2002. Obwohl jeweils die gleiche Methodik angewandt wurde, ist die Belastbarkeit der Schätzung für die aktuellen Jahre daher als höher einzuschätzen.“(32).

BRAF-Mutationen treten mit einer Prävalenz von etwa 1–2 % beim NSCLC auf (23, 26).

	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 5 Tabellarische Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland

Quelle: Robert Koch-Institut, 2015 (32)

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 der Epidemiologie des Lungenkarzinoms in Deutschland sind hauptsächlich durch geschlechtsspezifische Trends im 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 gleichbleibend hohe Inzidenz bei Männern gegenüber (Abbildung 6) (32). 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 %) (81).

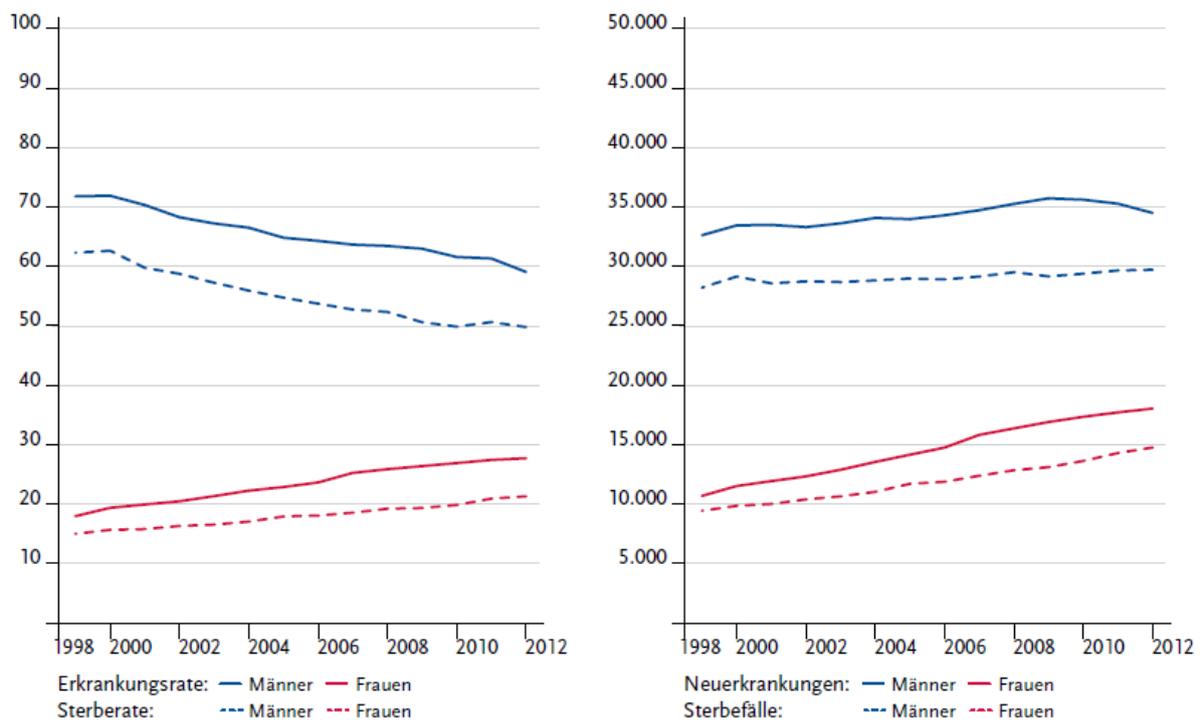


Abbildung 6 Entwicklung der Inzidenz und Mortalität von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland

Quelle: Robert Koch Institut, 2015 (32)

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 (32). Die Schätzung für die Jahre 2018 – 2022 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) (82).

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 2018 – 2022 extrapoliert wurde. Wie die Ergebnisse in Tabelle 3-6 zeigen, ist nach dieser Abschätzung in Deutschland mit einem Anstieg der Inzidenz bei gleichzeitiger Verschiebung der Geschlechterverteilung zu rechnen.

Tabelle 3-6 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)
	männlich	40.246	87,5	35.215
	weiblich	41.511	50,3	20.880
2017	gesamt	81.757		56.095
	männlich	40.340	87,5	35.298
	weiblich	41.540	51,5	21.393
2018	gesamt	81.880		56.691
	männlich	40.399	87,5	35.349
	weiblich	41.546	52,7	21.895
2019	gesamt	81.945		57.244
	männlich	40.423	87,5	35.370
	weiblich	41.530	53,9	22.385
2020	gesamt	81.953		57.755
	männlich	40.413	87,5	35.361
	weiblich	41.489	55,1	22.860
2021	gesamt	81.902		58.222
	männlich	40.396	87,5	35.347
	weiblich	41.445	56,3	23.334
2022	gesamt	81.841		58.680

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 die Zunahme der Inzidenz bei Frauen zurückzuführen ist. Für die Jahre 2011 und 2012 berichtet das Robert Koch-Institut geschlechterspezifische 5-Jahres-Prävalenzen (32). Auf Basis dieser Angaben wurde die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz bis 2022 unter der Annahme einer konstanten linearen

Steigung bei Frauen sowie einer gleichbleibenden Prävalenz bei Männern kalkuliert (Tabelle 3-7). Demographische Bevölkerungsentwicklungen wurden bei dieser Schätzung nicht berücksichtigt.

BRAF-Mutationen werden bei 1–2 % aller NSCLC gefunden (23, 26). Da die BRAF-Mutation beim NSCLC nicht mit Geschlecht, Rauchen oder Krankheitsstadium des NSCLC assoziiert ist, ist davon auszugehen, dass die Entwicklung der Prävalenz des BRAF-V600-mutierten NSCLC analog zur Entwicklung der Prävalenz des Lungenkarzinoms verläuft (10).

Tabelle 3-7 Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2011	49.600	28.700	78.300
2012	49.000	29.200	78.200
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>
2022	<i>49.000</i>	<i>34.200</i>	<i>83.200</i>

Eigene Berechnungen sind kursiv gedruckt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	147 – 298 (Patienten ohne Vorbehandlung)	128 – 259 (Patienten ohne Vorbehandlung)
	109 – 240 (Patienten mit Vorbehandlung)	95 - 209 (Patienten mit Vorbehandlung)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ist zugelassen für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Gemäß dieser Zulassungsindikation wurde die Zahl der Patienten in der Zielpopulation der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten näher eingegrenzt.

Die Anzahl nicht-vorbehandelter Patienten (Erstlinientherapie) wurde berechnet ausgehend von der Gesamtzahl der neuerkrankten Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland (Inzidenz 2017) unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien:

- Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC
- Anteil der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium IIIB oder IV)
- Anteil der NSCLC-Patienten mit BRAF-V600-positiven Tumoren
- Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB oder IV), für die eine Erstlinientherapie in Frage kommt.

Die Zahl bereits vorbehandelter Patienten wurde berechnet ausgehend von der Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland (Prävalenz 2017).

Die Berechnung der Anzahl der vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation erfolgte auf Basis der Prävalenz des aktuellen Jahres (2017), und nicht wie vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in vorangegangene Verfahren gefordert auf Grundlage der Prävalenz des Vorjahres in Verbindung mit der Inzidenz des aktuellen Jahres (83). Das IQWiG begründet die Berechnung einer Obergrenze basierend auf der Prävalenz des Vorjahres + Inzidenz des aktuellen Jahres damit, dass Patienten, die im aktuellen Jahr erkranken und zugleich versterben mit der Prävalenz des aktuellen Jahres nicht erfasst werden können. Diese Vorgehensweise ist grundsätzlich nachvollziehbar, würde jedoch im betrachteten Anwendungsgebiet zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation führen: Nach Angaben des Tumorregisters München versterben circa 30 % der Patienten im Jahr der Diagnose (84). Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Diagnose nicht zwingend zu Beginn des Kalenderjahres erfolgt und deshalb viele Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt im Jahr 2017 erkrankt sind und innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung versterben, zum Ende des Jahres 2017 noch am Leben sind. Darüber hinaus müssen Patienten der Zielpopulation bereits mindestens eine vorangegangene Therapielinie, nämlich mindestens eine platinbasierte Chemotherapie, erhalten haben, was ein Versterben innerhalb weniger Monate nach der Lungenkrebsdiagnose bei Patienten der Zielpopulation unwahrscheinlich macht. Somit ist davon auszugehen, dass die Zahl der Patienten, die im Jahr 2017 sowohl erkrankt als auch verstorben und zugleich für die Berechnung der Zielpopulation der vorbehandelten Patienten für die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie relevant sein könnten, äußerst gering ist und folglich bei der Berechnung vernachlässigt werden kann (85). Aus Sicht von Novartis stellt daher die Berechnung der Zielpopulation der vorbehandelten Patienten basierend auf der Prävalenz 2017 eine valide Vorgehensweise dar, deren Ergebnis zu einem realistischen Schätzwert führt.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte dabei schrittweise unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien:

- Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC
- Anteil der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Stadium IIIB oder IV)
- Anteil der NSCLC-Patienten mit BRAF-V600-positiven Tumoren.
- Anteil der vorbehandelten NSCLC-Patienten (Stadium IIIB oder IV), für die nach Erstlinientherapie eine weitere Therapie in Frage kommt.

Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wurde mittels einer umfangreichen Registereauswertung 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 (86). Aus der Präsentation lässt sich ableiten, dass der Anteil der Patienten mit NSCLC bezogen auf alle Lungenkrebsfälle bei 82,03 % liegt (Tabelle 3-9). 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 (2, 46, 87, 88).

Tabelle 3-9 Verteilung der Tumorhistologie des Lungenkarzinoms

Histologie	gesamt
sonst. NSCLC	31.666
Adenokarzinom	48.300
Plattenepithel	45.356
Großzeller	4.042
Kleinzeller	28.340
Gesamt	157.704
Quelle: (86)	
Anzahl NSCLC in der Studie= 157.704 – 28.340 = 129.364 Anteil NSCLC = 100 % – 28.340 / 157.704 = 82,03 %	
Die angegebenen Werte wurden 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.	
Abkürzungen: NSCLC = Non-small cell lung cancer	

Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV

Der Anteil der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, definiert für das vorliegende Anwendungsgebiet als UICC-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 3-10). Analog zur Vorgehensweise für den Anteil der NSCLC wurden hierbei ebenfalls keine weiteren Registerdaten herangezogen.

Tabelle 3-10 Verteilung der UICC-Stadien des Lungenkarzinoms

Grundgesamtheit		Subgruppe	
Patientenzahl (N)	Population	Population	Anteil (n, %)
157.704	Lungenkrebs	Patienten mit NSCLC	129.364 (82,03 %)*
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 BRAF-V600-positiven Tumoren

Die Häufigkeit der BRAF-Mutation beim NSCLC wird gemäß der neueren Datenlage mit etwa 1–2 % eingeschätzt (23). Dies bestätigen auch die Ergebnisse einer aktuellen französischen Studie der Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), welche in einer Population von 13.906 Patienten mit NSCLC 262 Patienten mit BRAF-Mutationen identifizieren konnte (entspricht einer Häufigkeit der BRAF-Mutation beim NSCLC von 1,88 %) (26). Die Ergebnisse der IFCT Studie werden aufgrund der hohen Anzahl untersuchter Patienten als derzeit valideste verfügbare Quelle angesehen und liegen innerhalb der berichteten 1–2 % Spanne. Daher wird im Folgenden für die Berechnung der Zielpopulation von einer Häufigkeit der BRAF-Mutation beim NSCLC 1–2 % ausgegangen.

Tabelle 3-11 Anteil der BRAF-V600-Mutation bei Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC

Referenz	Population	Anteil BRAF-V600-Mutation
Cardarella et al. 2013	36 Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC, davon 18 Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und 3 Patienten mit anderen BRAF-V600-Mutationen.	58,3 %
Marchetti et al. 2011	Von insgesamt 37 Patienten mit BRAF-Mutationen wiesen 21 Patienten eine BRAF-V600E- und ein Patient eine V600L-Mutation auf.	59,5 %
Gesamt	43 Patienten mit BRAF-V600-Mutationen von 73 BRAF-mutierten NSCLC-Patienten.	58,9 %
Quellen: (9) (27)		
Der Anteil der NSCLC-Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt damit bei einer Spanne von 0,59 % – 1,18 % (1 % * 58,9 % – 2 % * 58,9 %) im vorliegenden Anwendungsgebiet.		
Abkürzungen: NSCLC = Non-small cell lung cancer; BRAF = rapidly accerlerated fibrosarcoma - Isoform B		

Verteilung der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB oder IV) auf verschiedene Therapielinien

Um den Anteil der NSCLC-Patienten in verschiedenen Therapielinien 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 3-12), 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 (89). 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 BRAF-positiven Tumoren gefunden wird, wurden dabei gesondert dargestellt. Von den 474 Patienten in dieser Gruppe erhielten 93,7 % der Patienten eine Erstlinientherapie. Von diesen Patienten wurden nachfolgend 52,5 % mit einer systemischen Therapie behandelt.

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 gestützt (90). Von 439 beobachteten Patienten wurde hier bei 92,3 % eine Erstlinientherapie und 47,8 % eine nachfolgende Therapie dokumentiert.

Tabelle 3-12 Anteil der NSCLC-Patienten in verschiedenen Therapielinien

Quelle	Patientenzahl (N)	Population	Therapielinie	Anteil (n, %)
LENS-Studie, 2015 (89)	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 (90)	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 Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Nicht-vorbehandelte Patienten

Für die Berechnung der Anzahl der nicht-vorbehandelten Patienten wurde davon ausgegangen, dass die Zahl der neu diagnostizierten Lungenkrebs-Patienten in Deutschland gemäß der für 2017 geschätzten Inzidenz bei 56.095 Patienten liegt. Daraus lässt sich eine Anzahl von 46.015 Patienten mit NSCLC (82,03 %) berechnen. Bei einem Anteil von 0,59–1,18 % an BRAF-V600-positiven Tumoren ergeben sich 271–543 Patienten mit BRAF-V600-positivem NSCLC.

Davon erhalten 92,3–93,7 % eine Erstlinientherapie (250–509 Patienten). Bei einem Anteil von 58,76 % NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV ergeben sich dementsprechend 147–298 Erstlinientherapie-Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib.

Vorbehandelte Patienten

Für die Berechnung der Anzahl der vorbehandelten Patienten in nachfolgenden Therapielinien wurde von der Gesamtzahl der Lungenkrebs-Patienten in Deutschland gemäß der für 2017 geschätzten 5-Jahres-Prävalenz ausgegangen. Diese liegt bei 80.700 Patienten. Daraus lässt sich eine Anzahl von 66.198 Patienten mit NSCLC (82,03 %) ableiten. Bei einem Anteil von 0,59–1,18 % an BRAF-V600-positiven Tumoren ergeben sich 391–781 prävalente Patienten

mit BRAF-V600-positivem NSCLC. Darunter befinden sich gemäß den Angaben der Studien von Zietemann & Duell sowie der LENS-Studie (89, 90) 47,8–52,4 % der bereits vorbehandelten Patienten in einer Zweitlinientherapie (insgesamt 187–410 Patienten). Bei einem Anteil von 58,76 % NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV ergeben sich dementsprechend 109–240 vorbehandelte Patienten in einer weiteren systemischen Therapie in der Zielpopulation von Dabrafenib.

Zusammenfassend ist von einer Gesamtzahl von 256–538 Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet auszugehen.⁴

Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass diese Anzahl eine Obergrenze darstellt. Bei den betrachteten Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (IIIB /IV) liegt die mediane Überlebensdauer bei unter einem Jahr (5, 34, 35). Daher versterben im Verlaufe des relevanten Jahres 2017 einige Patienten, die dementsprechend nicht mehr zur Zielpopulation hinzuzurechnen sind.

Für die Berechnung der **Zahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib** wurde von einem Anteil von 86,94 % der GKV-Versicherten an der Bevölkerung ausgegangen, der auf einer Zahl von 71,4 Millionen GKV-Versicherten im Jahr 2016 (Stand: August 2016) (91) sowie einer Bevölkerungszahl von 82,17 Millionen Einwohnern in Deutschland (Stand am 31.12.2015) basiert (92).

Daraus lassen sich 128–259 nicht-vorbehandelte Patienten und 95–209 vorbehandelte Patienten für die Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ableiten.

Insgesamt ist im vorliegenden Indikationsgebiet von **223–468 GKV-Patienten** in der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auszugehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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

⁴ Eine Addition der Patientenzahlen der einzelnen Berechnungsschritte kann rundungsbedingt vom Gesamtergebnis abweichen, da dies mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel berechnet wurde.

Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation	Nicht quantifizierbar	223 – 468

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms und der oben ausgeführten zusätzlich relevanten Informationen wurde die jeweilige Anzahl erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC in der GKV für die Erstlinientherapie oder Zweit- und weitere Therapielinien ermittelt (Tabelle 3-8). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor. Dieser ist jedoch aus methodischen Gründen als „nicht quantifizierbar“ einzustufen. Somit gibt es einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie für 223 – 468 GKV-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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 3.1.2 bis 3.2.5 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern in der Datenbank PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert. Auf nationalen und internationalen Leitlinien-Portalen 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 Organization (WHO, www.who.int), Recherche am 16.11.2016 und 23.01.2016
- Robert Koch-Institut (http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html), Recherche am 16.11.2016
- Statistisches Bundesamt (www.destatis.de), Recherche am 16.11.2016, 22.11.2016 und 20.02.2016
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de), Recherche am 16.11.2016

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. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesursachen. Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html;jsessionid=D15401267F2E8FEC617DDBBFB9466816.cae4>. Zugriff am: 20.02.2017.
2. Herold. Innere Medizin 2017. Verlag Gerd Herold, Köln. 2017.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2017. 18. Januar 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf; Zugriff am 01.03.2017.
4. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016;354(6312):618-22.
5. 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: November 2016.
6. Carbone P.P FJKFARHGASOS. Lung cancer: perspectives and prospects. *Annals of internal medicine*. 1970;73:1003-24.
7. 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.
8. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e121S-41S.
9. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(16):4532-40.
10. Chen D, Zhang LQ, Huang JF, Liu K, Chuai ZR, Yang Z, et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e101354.
11. Pratilas CA, Hanrahan AJ, Halilovic E, Persaud Y, Soh J, Chitale D, et al. Genetic predictors of MEK dependence in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2008;68(22):9375-83.
12. Sampsonas F, Ryan D, McPhillips D, Breen DP. Molecular testing and personalized treatment of lung cancer. *Curr Mol Pharmacol*. 2014;7:22-32.

13. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175-80.
14. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):930-49.
15. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(31-32):525-31.
16. Daud A, Weber J, Sosman J, Kim K, Gonzalez R, Hamid O, et al. Updated Overall Survival for BRF113220:A Phase 1-2 Study of Dabrafenib Alone vs Combined Dabrafenib and Trametinib in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma. Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2015.
17. Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. Expert opinion on drug safety. 2015;14:559-70.
18. Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):871-8.
19. 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182.pdf. 2016 Mar 17.
20. Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, Bluthgen MV, Besse B, Smit EF, et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol.* 2015;10(10):1451-7.
21. Davies A, Gandara DR, Lara P, Goldberg Z, Roberts P, Lau D. Current and future therapeutic approaches in locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2002;29(3 Suppl 12):10-6.
22. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
23. Caparica R, de Castro G, Jr., Gil-Bazo I, Caglevic C, Calogero R, Giallombardo M, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016.
24. Dhomen N, Marais R. BRAF signaling and targeted therapies in melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(3):529-45, ix.
25. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245-62.

26. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-26.
27. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3574-9.
28. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017.
29. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
30. 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.
31. 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 Sep 27.
32. 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.
33. 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 Sept 22.
34. 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.
35. 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.
36. Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(8):2035-43.

37. Queirolo P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(6):519-26.
38. Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA, Peters S. BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(10):1396-403.
39. Mandrekar SJ, Qi Y, Hillman SL, Allen Ziegler KL, Reuter NF, Rowland KM, Jr., et al. Endpoints in phase II trials for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(1):3-9.
40. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008.
41. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*. 2012;10(1):1-9.
42. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol*. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
43. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(2):137-53.
44. Gillissen A, Gütz S. Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs. *MMW-Fortschr. Med*. Nr. 44 / 2007 (149 Jg.)
45. 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.
46. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
47. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4617-25.
48. 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.
49. Barnfield PC, Ellis PM. Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: New Developments for Tumours Not Harboring Targetable Oncogenic Driver Mutations. *Drugs*. 2016;76(14):1321-36.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist.* 2009;14:253-63.
56. 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.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Nivolumab (NSCLC). Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-232/2016-09-05_Wortprotokoll_Nivolumab%28NSCLC%29_D-231.pdf. 2016 Sep 5.
58. Elsevier. Versorgungssituation von NSCLC Patienten in Deutschland. 23.12.2016.
59. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Februar 2016.
60. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (Opdivo®). Modul 4C. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1450/2016-04-28_Modul4C_Nivolumab.pdf. 2016 Apr 28.

61. 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 - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2696/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_BAnz.pdf. 2016 Sep 1.
62. 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.
63. Cadranel J, Ruppert AM, Beau-Faller M, Wislez M. Therapeutic strategy for advanced EGFR mutant non-small-cell lung carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):477-93.
64. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):32-47.
65. Gainor JF, Tan DS, De Pas T, Solomon BJ, Ahmad A, Lazzari C, et al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res*. 2015;21:2745-52.
66. "IFCT-Biomarkers France" registry Second report. Version: 2.0 - Date: 18/12/2015.
67. Ilie M, Long E, Hofman V, Dadone B, Marquette CH, Mouroux J, et al. Diagnostic value of immunohistochemistry for the detection of the BRAFV600E mutation in primary lung adenocarcinoma Caucasian patients. *Ann Oncol*. 2013;24(3):742-8.
68. Menzies AM, Long GV, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:391-405.
69. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004;116(6):855-67.
70. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: März 2017.
71. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand: März 2017.
72. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694-703.
73. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1877-88.

74. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015.
75. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2014;372(1):30-9.
76. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, et al. 3301 Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *European Journal of Cancer*.51:S663.
77. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(2):221-36; quiz 37-8.
78. 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 - Trametinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183.pdf. 2016 Mar 17.
79. 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 16.11.2016.
80. World Health Organisation. Incidence/Mortality > Dual multi-bar chart: cancers/populations by sex. http://globocan.iarc.fr/old/bar_dev.asp?population1=75276&population2=214926&sex=0&statistic=1&number=10&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0. Zugriff am 23.01.2017.
81. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand & -relevantes Verhalten. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/GesundheitszustandRelevantesVerhalten.html> Zugriff am 16.11.2016.
82. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile Zugriff am 16.11.2016.

83. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 471. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Stand 22.12.2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf; zugriff am 23.02.2017.
84. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken C33, C34: Kleinzell. BC. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. Zugriff am 23.02.2017.
85. Novartis Pharma GmbH. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Ceritinib/Zykadia®. Datum 20.01.2017.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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. *European Journal of Cancer.* 2015;51:S641.
90. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;68(2):273-7.
91. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-August 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 31. August 2016.
92. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=CA78EDC4217F7749E608E11AF1A9743F.cae4, abgerufen am 22.11.2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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)
<i>Zu bewertende Therapie</i>				
Dabrafenib + Trametinib	Zielpopulation a + b mit ECOG PS 0-2	Dabrafenib: 2-mal täglich 150 mg oral	730	1
		Trametinib: 1-mal täglich 2 mg oral	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten ohne Vorbehandlung</i>				
Cisplatin + Pemetrexed	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1
		Pemetrexed: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Pemetrexed: 17 Zyklen	Pemetrexed: 1
Cisplatin + Docetaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1
		Docetaxel: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Docetaxel: 17 Zyklen	Docetaxel: 1
Cisplatin + Gemcitabin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1
		Gemcitabin: 2-mal pro 21-Tage-Zyklus	Gemcitabin: 17 Zyklen	Gemcitabin: 2
Cisplatin + Vinorelbin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1
		Vinorelbin: 2-mal pro 21-Tage-Zyklus	Vinorelbin: 17 Zyklen	Vinorelbin: 2

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)
Cisplatin + Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1
		Paclitaxel: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Paclitaxel: 17 Zyklen	Paclitaxel: 1
Carboplatin + Pemetrexed	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage Zyklus	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
Carboplatin + Docetaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage Zyklus	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
		Docetaxel: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Docetaxel: 17 Zyklen	Docetaxel: 1
Carboplatin + Gemcitabin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage Zyklus	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
		Gemcitabin: 2-mal pro 21-Tage-Zyklus	Gemcitabin: 17 Zyklen	Gemcitabin: 2
Carboplatin + Vinorelbin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage Zyklus	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
		Vinorelbin: 2-mal pro 21-Tage-Zyklus	Vinorelbin: 17 Zyklen	Vinorelbin: 2
Carboplatin + Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage Zyklus	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
		Paclitaxel:	Paclitaxel: 17 Zyklen	Paclitaxel: 1

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)
		1-mal pro 21-Tage-Zyklus		
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage Zyklus	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
		nab-Paclitaxel: 3-mal pro 21-Tage Zyklus	nab-Paclitaxel: 17 Zyklen	nab-Paclitaxel: 3
Gemcitabin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	3-mal pro 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	3
Vinorelbin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	1-mal pro 7-Tage Zyklus	52 Zyklen	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit Vorbehandlung</i>				
Pemetrexed Monotherapie	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	1-mal pro 21-Tage Zyklus	17 Zyklen	1
Docetaxel Monotherapie	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	1-mal pro 21-Tage Zyklus	17 Zyklen	1
Nivolumab Monotherapie	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	1-mal pro 14-Tage Zyklus	26 Zyklen	1
BSC	Zielpopulation b mit ECOG PS >2	Kontinuierlich	Kontinuierlich	Kontinuierlich
<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>Zielpopulation a = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung Zielpopulation b = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BSC = Best Supportive Care</p>				

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

Tabelle 3-14 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi der zu bewertenden Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Chemotherapie + Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin + nab-Paclitaxel,

Drittgenerationszytostatikum Monotherapie (nur Patienten mit ECOG PS 2), Pemetrexed, Docetaxel, Nivolumab und BSC für die entsprechenden Subgruppen der Patienten mit fortgeschrittenem, BRAF-V600-positiven NSCLC aus.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-14)

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 PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein)“. Die Behandlung erfolgt „patienten-individuell und dient der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als primäres Therapieziel verfolgt wird“ (15). Die Bezugnahme auf den reduzierten Allgemeinzustand und vor allem auf den ECOG PS 3 bzw. 4 charakterisiert dieses Patientenkollektiv gemäß der Definition des ECOG PS (16) als zu über 50% bettlägerig sowie als weitgehend oder vollständig unfähig, sich selbst zu versorgen. Zusammen mit dem vom G-BA explizit 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 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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)
<i>Zu bewertende Therapie</i>			
Dabrafenib + Trametinib	Zielpopulation a + b mit ECOG PS 0-2	Dabrafenib: 2-mal täglich oral	365
		Trametinib: 1-mal täglich oral	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patienten ohne Vorbehandlung</i>			
Cisplatin + Pemetrexed	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17
		Pemetrexed: 1 mal pro 21-Tage- Zyklus	Pemetrexed: 17
Cisplatin + Docetaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17
		Docetaxel: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Docetaxel: 17
Cisplatin + Gemcitabin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17
		Gemcitabin: 2-mal pro 21-Tage- Zyklus	Gemcitabin: 34
Cisplatin + Vinorelbin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17
		Vinorelbin: 2-mal pro 21-Tage- Zyklus	Vinorelbin: 34
Cisplatin + Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17
		Paclitaxel: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Paclitaxel: 17
Carboplatin + Pemetrexed	Zielpopulation a mit	Carboplatin:	Carboplatin: 17

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	ECOG PS 0-2	1-mal pro 21-Tage- Zyklus	
		Pemetrexed: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Pemetrexed: 17
Carboplatin + Docetaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Carboplatin: 17
		Docetaxel: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Docetaxel: 17
Carboplatin + Gemcitabin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Carboplatin: 17
		Gemcitabin: 2-mal pro 21-Tage- Zyklus	Gemcitabin: 34
Carboplatin + Vinorebin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Carboplatin: 17
		Vinorebin: 2-mal pro 21-Tage- Zyklus	Vinorebin: 34
Carboplatin + Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Carboplatin: 17
		Paclitaxel: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Paclitaxel: 17
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Carboplatin: 17
		Nab-Paclitaxel: 3-mal pro 21-Tage- Zyklus	Nab-Paclitaxel: 52
Gemcitabin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	3-mal pro 28-Tage Zyklus	39
Vinorebin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	1-mal pro 7-Tage- Zyklus	52
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten mit Vorbehandlung</i>			
Pemetrexed	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	1-mal pro 21-Tage- Zyklus	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	1-mal pro 21-Tage-Zyklus	17
Nivolumab	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	1-mal pro 14-Tage Zyklus	26
BSC	Zielpopulation b mit ECOG PS >2	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>Zielpopulation a = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung Zielpopulation b = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung</p> <p>Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BSC = Best Supportive Care</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)
<i>Zu bewertende Therapie</i>				
Dabrafenib + Trametinib	Zielpopulation a + b mit ECOG PS 0-2	365	Dabrafenib: 150 mg 2-mal täglich	109,5 g; 365 DDD
			Trametinib: 2 mg 1-mal täglich	730 mg; 365 DDD
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patienten ohne Vorbehandlung</i>				
Cisplatin + Pemetrexed	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 17	Cisplatin: 75 mg/m ² KOF; 144 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	2.550 mg; 378 DDD
		Pemetrexed: 17	Pemetrexed: 500 mg/m ² KOF; 959 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 500 mg)	17.000 mg; 395 DDD
Cisplatin + Docetaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 17	Cisplatin: 75 mg/m ² KOF; 144 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	2.550 mg; 378 DDD
		Docetaxel: 17	Docetaxel: 75 mg/m ² KOF; 144 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 160 mg)	2.720 mg; 423 DDD
Cisplatin + Gemcitabin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 17	Cisplatin: 75 - 100 mg/m ² KOF; 144 - 192 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg bis 2 Durchstechflaschen à 100 mg)	2.550 mg – 3.400 mg; 378 DDD – 504 DDD

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Gemcitabin: 34	Gemcitabin: 1.250 mg /m ² KOF; 2.398 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen à 200 mg)	81.600 mg; 408 DDD
Cisplatin + Vinorelbin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 17	Cisplatin: 80 mg/m ² KOF; 153 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg)	2.720 mg; 403 DDD
		Vinorelbin: 34	Vinorelbin: 25-30 mg/m ² KOF; 48-58 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg)	1.700mg – 3.400 mg; 243–291 DDD
Cisplatin + Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Cisplatin: 17	Cisplatin: 80 mg/m ² KOF; 153 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg)	2.720 mg; 403 DDD
		Paclitaxel: 17	Paclitaxel: 175 mg/m ² KOF; 336 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen 30 mg)	6.120 mg; 408 DDD
Carboplatin + Pemetrexed	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à	13.600 mg; 544 DDD

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	
		Pemetrexed: 17	Pemetrexed: 500 mg/m ² KOF; 959 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 500 mg)	17.000 mg; 395 DDD
Carboplatin + Docetaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	13.600 mg; 544 DDD
		Docetaxel: 17	Docetaxel: 75 mg/m ² KOF; 144 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 160 mg)	2.720 mg; 423 DDD
Carboplatin + Gemcitabin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	13.600 mg; 544 DDD
		Gemcitabin: 34	Gemcitabin: 1.250 mg /m ² KOF; 2.398 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen à 200 mg)	81.600 mg; 408 DDD
Carboplatin + Vinorelbin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à	13.600 mg; 544 DDD

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)
			150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	
		Vinorelbin: 34	Vinorelbin: 25-30 mg/m ² KOF; 48-58 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg)	1.700mg – 2.040 mg; 243 – 291 DDD
Carboplatin + Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg)	13.600 mg; 544 DDD
		Paclitaxel: 17	Paclitaxel: 175 mg/m ² KOF; 336 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 300 mg + 2 Durchstechflaschen 30 mg)	6.120 mg; 408 DDD
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Carboplatin: 17	Carboplatin†: AUC = 6 mg*min/ml; 720-810 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg bis 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 2 Durchstechflaschen à 50 mg)	12.750 mg – 14.450 mg; 510 – 578 DDD
		nab-Paclitaxel: 52	nab-Paclitaxel: 100 mg/m ² KOF; 192 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 100 mg)	10.400 mg; 473 DDD

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Gemcitabin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	39	1.000 mg/m ² KOF; 1.918 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 1.000 mg)	78.000 mg; 390 DDD
Vinorelbin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	52	25-30 mg/ m ² KOF; 48-58 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg)	2.600 mg – 3.120 mg; 371 DDD – 446 DDD
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patienten mit Vorbehandlung</i>				
Pemetrexed	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	17	500 mg/m ² KOF; 959 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 500 mg)	17.000 mg; 395 DDD
Docetaxel	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	17	75 mg/m ² KOF; 144 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 160 mg)	2.720 mg; 423 DDD
Nivolumab	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	26	3 mg/kg KG; 234 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg)	6.240 mg; 416 DDD
BSC	Zielpopulation b mit ECOG PS > 2	365	1	Kontinuierlich an 365 Tagen
<p>Zielpopulation a = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung</p> <p>Zielpopulation b = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung</p> <p>†Zur Berechnung der Carboplatin-Dosis gemäß der Calvert-Formel wurde von einer normalen Nierenfunktion ausgegangen und eine glomeruläre Filtrationsrate von 95 - 110 ml/min angenommen.</p> <p>Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BSC = Best Supportive Care; KOF = Körperoberfläche; KG = Körpergewicht; DDD = defined daily dose</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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. 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 allen relevanten Arzneimitteln mit Ausnahme von Nivolumab, beziehen sich laut Fachinformationen auf die jeweilige durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) des Patienten. Diese kann anhand der Du-Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt werden (17):

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

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 (18). Auf Basis dieser Werte ergibt sich für Männer eine KOF von 2,0249 m² und für Frauen eine KOF von 1,7536 m².

Die geschätzte Prävalenz für das Jahr 2017 geht von 49.000 Erkrankungsfällen bei Männern und 31.700 Fällen bei Frauen aus (Tabelle 3-7). Auf Basis dieser Patientenverteilung kann die durchschnittliche KOF wie folgt kalkuliert werden:

$$\text{Durchschnittliche KOF in der NSCLC-Population} = 2,0249 \text{ m}^2 * 49.000 / (49.000 + 31.700) + 1,7536 \text{ m}^2 * 31.700 / (49.000 + 31.700) = 1,9183 \text{ m}^2.$$

Dabrafenib + Trametinib

Dabrafenib wird in einer Dosis von 150 mg 2-mal täglich in Kombination mit Trametinib 2 mg 1-mal täglich gegeben (14, 19). Gemäß der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses) beträgt die DDD für Trametinib

2 mg (19). Die DDD für Dabrafenib beträgt 0,3 g, dies ist identisch mit der Dosierungsangabe für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (2 x 150 mg Dabrafenib) (19).

Cisplatin + Pemetrexed

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 75 mg/m^2 KOF in der Kombinationstherapie mit Pemetrexed eingesetzt (1, 5). Daraus ergibt sich bei einem Patienten mit durchschnittlicher KOF 144 mg Cisplatin für eine Gabe (entspricht einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg). Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg (2.550 mg Cisplatin pro Jahr). Basierend auf einer DDD von 6,75 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 378 DDD berechnen (19).

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Pemetrexed 500 mg/m^2 KOF in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (5). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 959 mg pro Behandlungstag (entspricht 2 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed). Bei einer Gabe in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 17 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen (17g Pemetrexed pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 43 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 395 DDD berechnen (19).

Cisplatin + Docetaxel

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 75 mg/m^2 KOF in der Kombinationstherapie mit Docetaxel eingesetzt (1, 6). Daraus ergibt sich bei einem Patienten mit durchschnittlicher KOF 144 mg Cisplatin für eine Gabe (entspricht einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg). Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg (2.550 mg Cisplatin pro Jahr). Basierend auf einer DDD von 6,75 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 378 DDD berechnen (19).

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m^2 KOF in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (6). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 144 mg pro Behandlungstag (entspricht 1 Durchstechflasche à 160 mg Docetaxel). Bei einer Gabe in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 17 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen (2.720 mg Docetaxel pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer

DDD von 43 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 423 DDD berechnen (19).

Cisplatin + Gemcitabin

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 75–100 mg/m² KOF in der Kombinationstherapie mit Gemcitabin eingesetzt (1, 10). Daraus ergibt sich bei einem Patienten mit durchschnittlicher KOF 144–192 mg Cisplatin für eine Gabe (entspricht einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg bis 2 Durchstechflaschen à 100 mg). Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg bis 34 Durchstechflaschen à 100 mg (2.550–3.400 mg Cisplatin pro Jahr). Basierend auf einer DDD von 6,75 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 378–504 DDD berechnen (19).

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Gemcitabin 1.250 mg/m² KOF 2-mal in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (10). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 2.398 mg pro Behandlungstag (entspricht 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 2 Durchstechflaschen à 200 mg Gemcitabin). Bei zwei Gaben in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 34 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 68 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 68 Durchstechflaschen à 200 mg (81,6 g Gemcitabin pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 200 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 408 DDD berechnen (19).

Cisplatin + Vinorelbin

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF in der Kombinationstherapie mit Vinorelbin eingesetzt (1, 2, 8). Daraus ergibt sich bei einem Patienten mit durchschnittlicher KOF 153 mg Cisplatin für eine Gabe (entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg). Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 + 17 Durchstechflaschen à 10 mg (2.720 mg Cisplatin pro Jahr). Basierend auf einer DDD von 6,75 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 403 DDD berechnen (19).

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Vinorelbin 25–30 mg/m² KOF 2-mal in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (8). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 48–58 mg pro Behandlungstag

(entspricht 1 Durchstechflasche à 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg Vinorelbin). Bei zwei Gaben in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 34 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 50 mg bis 34 Durchstechflaschen à 50 mg + 34 Durchstechflaschen à 10 mg (1.700– 2.040 mg Vinorelbin pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 7 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 243–291 DDD berechnen (19).

Cisplatin + Paclitaxel

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 80 mg/m² KOF in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel eingesetzt (1, 2, 7). Daraus ergibt sich bei einem Patienten mit durchschnittlicher KOF 153 mg Cisplatin für eine Gabe (entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg). Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 + 17 Durchstechflaschen à 10 mg (2.720 mg Cisplatin pro Jahr). Basierend auf einer DDD von 6,75 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 403 DDD berechnen (19).

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Paclitaxel 175 mg/m² KOF in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (7). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 336 mg pro Behandlungstag (entspricht 1 Durchstechflasche à 300 mg Paclitaxel + 2 Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel). Bei einer Gabe in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 17 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 300 mg + 34 Durchstechflaschen à 30 mg (6.120 mg Paclitaxel pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 15 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 408 DDD berechnen (19).

Carboplatin-Kombinationen

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Carboplatin in einer Dosierung von 400 mg/m² KOF in der Kombinationstherapie für alle in diesem Anwendungsgebiet relevanten Therapien eingesetzt, die ebenso mit Cisplatin kombiniert werden können (3). Daraus ergibt sich bei einem Patienten mit durchschnittlicher KOF 767 mg Carboplatin für eine Gabe (entspricht 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg). Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 150 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg (13.600 mg Carboplatin pro Jahr). Basierend auf einer

DDD von 25 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 544 DDD berechnen (19).

Die Verbräuche für die Kombinationssubstanzen Pemetrexed, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin und Paclitaxel unterscheiden sich für die Kombination mit Carboplatin nicht im Vergleich zu den entsprechenden Cisplatin-Kombinationen und können daher aus den vorherigen Angaben entnommen werden.

Carboplatin + nab-Paclitaxel

Entsprechend den Angaben der Fachinformation zu nab-Paclitaxel wird Carboplatin in einer Dosierung von $AUC = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ an Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht (12). Zur Berechnung der Gesamtdosis wird die Formel nach Calvert herabgezogen, die die Nierenfunktion mit einbezieht (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR]):

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = (\text{angestrebter AUC-Wert}) \times (\text{GFR} + 25)$$

Der Normalwert der GFR für Kreatinin liegt bei 95 bis 110 ml pro Minute. Daher ergibt sich, bei Annahme einer normalen Nierenfunktion, folgende Spannweite für die Carboplatin-Dosis:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = (6) \times (95 + 25) \text{ bis } (6) \times (110 + 25) = 720\text{--}810$$

720–810 mg Carboplatin entspricht 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg bis 1 Durchstechflasche à 600 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 2 Durchstechflaschen à 50 mg pro Gabe. Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 150 mg bis 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 150 mg + 34 Durchstechflaschen à 50 mg (12.750–14.450 mg Carboplatin pro Jahr). Basierend auf einer DDD von 25 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 510–578 DDD berechnen (19).

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von nab-Paclitaxel $100 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ 3-mal in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (12). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 192 mg pro Behandlungstag (entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg). Bei drei Gaben in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 52 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 104 Durchstechflaschen à 100 mg (10,4 g nab-Paclitaxel pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 22 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 473 DDD berechnen (19).

Gemcitabin Monotherapie

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Gemcitabin 1.000 mg/m^2 KOF 3-mal in einem 28-tägigen Behandlungszyklus (10). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 1.918 mg pro Behandlungstag (entspricht 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg). Bei drei Gaben in einem 28-tägigen Behandlungszyklus und damit 39 Behandlungen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 78 Durchstechflaschen à 1.000 mg (78 g Gemcitabin pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 200 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 390 DDD berechnen (19).

Vinorelbin Monotherapie

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Vinorelbin 25 - 30 mg/m^2 KOF 1-mal in einem 7-tägigen Behandlungszyklus (8). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 48 - 58 mg pro Behandlungstag (entspricht 1 Durchstechflasche à 50 mg bis 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg Vinorelbin). Bei einer Gabe pro Woche und damit 52 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 52 Durchstechflaschen à 50 mg bis 52 Durchstechflaschen à 50 mg + 52 Durchstechflaschen à 10 mg (2.600 – 3.120 mg Vinorelbin pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 7 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 371 – 446 DDD berechnen (19).

Pemetrexed Monotherapie

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Pemetrexed 500 mg/m^2 KOF in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (5). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 959 mg pro Behandlungstag (entspricht 2 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed). Bei einer Gabe in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 17 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen (17.000 mg Pemetrexed pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 43 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 395 DDD berechnen (19).

Docetaxel Monotherapie

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m^2 KOF in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (6). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 144 mg pro Behandlungstag (entspricht 1 Durchstechflasche à 160 mg Docetaxel). Bei einer Gabe in einem 21-tägigen Behandlungszyklus und damit 17 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch

von 17 Durchstechflaschen (2.720 mg Docetaxel pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 43 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 423 DDD berechnen (19).

Nivolumab

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht (KG) einmal alle 2 Wochen . Bei einem durchschnittlichen Gewicht von 78,1 kg ergibt sich daraus ein Verbrauch von 234 mg pro Behandlungstag (entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 40 mg). Bei einer Gabe in einem 14-tägigen Zyklus und damit 26 Behandlungstagen pro Jahr lässt sich pro Patient deshalb ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 52 Durchstechflaschen à 100 mg + 26 Durchstechflaschen à 40 mg (6.240 mg Nivolumab pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 15 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 416 DDD berechnen (19).

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 3-17 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 3-17: 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
Zu bewertende Therapie		
Dabrafenib (Tafinlar®)	7.443,00 € (75 mg Tabletten, 120 Stück)	7.019,43 €(1,77 €; 421,80 €)
Trametinib (Mekinist®)	4.981,10 € (2 mg Tabletten, 30 Stück)	4.698,13 €(1,77 €; 281,20 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin (Cisplatin Accord®)	76,26 € (1 Durchstechflasche mit 100 mg)	71,39 €(1,77 €; 3,10 €)
	47,37 € (1 Durchstechflasche mit 50 mg)	43,87 €(1,77 €; 1,73 €)
	17,20 € (1 Durchstechflasche mit 10 mg)	15,13 €(1,77 €; 0,30 €)
Carboplatin (Accord®)	300,51 € (1 Durchstechflasche mit 600 mg)	285,00 €(1,77 €; 13,74 €)
	82,92 € (1 Durchstechflasche mit 150 mg)	77,74 €(1,77 €; 3,41 €)
	34,37 € (1 Durchstechflasche mit 50 mg)	31,49 €(1,77 €; 1,11 €)
Pemetrexed (Alimta®)	2.533,24 € (1 Durchstechflasche mit 500 mg)	2.077,31 € (1,77 €; 141,40 €; 312,76 €*)
Docetaxel (Docetaxel Accord®)	1.396,73 € (1 Durchstechflasche mit 160 mg)	1.329,20 € (1,77 €; 65,76 €)
Gemcitabin (Gemcitabin Kabi®)	132,64 € (1 Durchstechflasche mit 1.000 mg)	125,10 €(1,77 €; 5,77 €)
	34,64 € (1 Durchstechflasche mit 200 mg)	31,75 €(1,77 €; 1,12 €)
Vinorelbin (Navirel®)	152,31 € (1 Durchstechflasche mit 50 mg)	143,83 €(1,77 €; 6,71 €)
	38,57 € (1 Durchstechflasche mit 10 mg)	35,49 €(1,77 €; 1,31 €)
Paclitaxel (Paclitaxel GRY®)	1.045,26 € (1 Durchstechflasche mit 300 mg)	994,41 €(1,77 €; 49,08 €)
	80,00 € (1 Durchstechflasche mit 30 mg)	74,95 €(1,77 €; 3,28 €)

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
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	415,56 € (1 Durchstechflasche mit 100 mg)	391,39 € (1,77 €†; 22,40 €‡)
Nivolumab (Opdivo®)	1.458,62 € (1 Durchstechflasche mit 100 mg) 590,04 € (1 Durchstechflasche mit 40 mg)	1.376,70 € (1,77 €†; 80,15 €‡) 556,21 € (1,77 €†; 32,06 €‡)
BSC	Tagessatz vollständige Versorgung SAPV: 225,00 €§	225,00 €
<p>Lauer Taxe Stand am 06.04.2017. † 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 (20) Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care; SAPV = Spezialisierte ambulante palliative Versorgung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-17 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

Dabrafenib

Der Apothekenabgabepreis von Tafinlar® bei einer Packungsgröße von 120 Hartkapseln und einer Wirkstärke von 75 mg pro Hartkapseln beträgt 7.443,00 € (inkl. 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für Tafinlar® von 7.019,43 € für die GKV.

Trametinib

Der Apothekenabgabepreis von Mekinist® bei einer Packungsgröße von 30 Tabletten und einer Wirkstärke von 2 mg pro Tablette beträgt 4.981,10 € (inkl. 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für Mekinist® von 4.698,13 € für die GKV.

Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (Cisplatin Accord®) mit den Wirkstärken 10 mg, 50 mg bzw. 100 mg betragen 17,29 €, 47,87 € bzw. 76,26 € (jeweils inklusive 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergeben sich Packungspreise von 15,13 €, 43,87 € bzw. 71,39 € für die GKV.

Carboplatin

Die Apothekenabgabepreise für Carboplatin (Carboplatin Accord®) mit den Wirkstärken 50 mg, 150 mg bzw. 600 mg betragen 34,37 €, 82,92 € bzw. 300,51 € (jeweils inklusive 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergeben sich Packungspreise von 31,49 €, 77,74 € bzw. 285,00 € 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 06. April 2017. 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 vom 06. April 2017. 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.

Gemcitabin

Die Apothekenabgabepreise für Gemcitabin (Gemcitabin Kabi®) mit den Wirkstärken 200 mg bzw. 1.000 mg betragen 34,64 €bzw. 132,64 €(jeweils inklusive 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergeben sich Packungspreise von 31,75 €bzw. 125,10 €für die GKV.

Vinorelbin

Die Apothekenabgabepreise für Vinorelbin (Navirel®) mit den Wirkstärken 10 mg bzw. 50 mg betragen 38,57 €bzw. 152,31 €(jeweils inklusive 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergeben sich Packungspreise von 35,49 €bzw. 143,83 €für die GKV.

Paclitaxel

Die Apothekenabgabepreise für Paclitaxel (Paclitaxel GRY®) mit den Wirkstärken 30 mg bzw 300 mg betragen 80,00 €bzw. 1.045,26 €(jeweils inklusive 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergeben sich Packungspreise von 74,95 €bzw. 994,41 €für die GKV.

Nab-Paclitaxel

Der Apothekenabgabepreis für nab-Paclitaxel (Abraxane®) mit der Wirkstärke 100 mg beträgt 415,56 € (inklusive 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 391,39 €für die GKV.

Nivolumab

Die Apothekenabgabepreise für Nivolumab (Opdivo[®]) mit den Wirkstärken 10 mg bzw. 100 mg betragen 590,04 € bzw. 1.458,62 € (jeweils inklusive 19 % MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 06. April 2017. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergeben sich Packungspreise von 556,21 € bzw. 1.376,70 € für die GKV.

BSC

Für Patienten, die nicht für eine weitere systemische Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab in Frage kommen, hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib festgelegt (15). 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.

Für Deutschland liegen keine empirischen Daten vor, die die Behandlung des fortgeschrittenen BRAF-V600-mutierten 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. Obwohl die Leitlinie derzeit überarbeitet wird und aktuell nicht mehr gültig ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Angaben zur BSC im Wesentlichen nicht an Aktualität verloren haben (21).

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 PS 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 (20). 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 3-18 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 3-18: 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
<i>Zu bewertende Therapie</i>				
Dabrafenib + Trametinib	Zielpopulation a+ b mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1- mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512)	1-mal pro Quartal	4
		Echokardiographie (EBM-Ziffer 33020)	5-mal pro Zyklus	5
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	6-mal pro Zyklus	6
		GPT (EBM-Ziffer 032070)	6-mal pro Zyklus	6
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	6-mal pro Zyklus	6
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	6-mal pro Zyklus	6
		Calcium (EBM-Ziffer 32082)	3-mal pro Zyklus	3
		Magnesium (EBM-Ziffer 32248)	3-mal pro Zyklus	3
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	1-mal pro Monat	12
		Gynäkologische Grundpauschale (EBM-Ziffer 08211 oder 08212)	2-mal pro Zyklus	2
		Prokto-	2-mal pro Zyklus	2

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
		/Rektoskopischer Untersuchungskomplex (EBM-Ziffer 03331)		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten ohne Vorbehandlung</i>				
Cisplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	1-mal pro Quartal	4
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1-mal pro Zyklus	17
		Praxisklinische Betreuung (EBM-Ziffer 01512)	1-mal pro Zyklus	17
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	1-mal pro Woche	52
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	1-mal pro Woche	52
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	1-mal pro Woche	52
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	1-mal pro Woche	52
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	1-mal pro Zyklus	52
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1-mal pro Woche	52

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
		Calcium (EBM-Ziffer 32082)	1-mal pro Woche	52
		Natrium (EBM-Ziffer 32083)	1-mal pro Woche	52
		Kalium (EBM-Ziffer 32081)	1-mal pro Woche	52
		Magnesium (EBM-Ziffer 32248)	1-mal pro Woche	52
		Mannitol 10%	1-mal pro Zyklus	17
		Hydratation mit NaCl-Lösung (insgesamt mindestens 3 L)	1-mal pro Zyklus	17
Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	1-mal pro Quartal	4
		Hilfntaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1-mal pro Zyklus	17
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	1-mal pro Zyklus	17
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	1-mal pro Woche	52
		GOT(EBM-Ziffer 32069)	1-mal pro Woche	52

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
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	1-mal pro Woche	52
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	1-mal pro Woche	52
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	1-mal pro Zyklus	52
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1-mal pro Woche	52
Pemetrexed* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1-mal pro Zyklus	17
		4 mg Dexamethason (2 x täglich)	3-mal pro Zyklus	51
		Folsäure	täglich	365
		Vitamin B12-Injektion	1-mal vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	6
Docetaxel* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1-mal pro Zyklus	17
		Dexamethason 16 mg oral über 3 Tage	3-mal pro Zyklus	51
Gemcitabin* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	2-mal pro Zyklus	34
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	1-mal pro Zyklus	17
Vinorelbin* in Kombination mit	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-	Hilfstaxe für die Herstellung	2-mal pro Zyklus	34

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
Cisplatin oder Carboplatin	2	zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)		
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	1-mal pro Zyklus	17
Paclitaxel* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1-mal pro Zyklus	17
		Dexamethason 20 mg oral	1-mal pro Zyklus	17
		Diphenhydramin 50 mg i. v.	1-mal pro Zyklus	17
		Ranitidin 50 mg/Tag, i. v.	1-mal pro Zyklus	17
Nab-Paclitaxel* in Kombination mit Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	3-mal pro Zyklus	52
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	2-mal pro Zyklus	34
Gemcitabin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	1-mal pro Quartal	4
		Hilfstaxe für die	3-mal pro Zyklus	39

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
		Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)		
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	3-mal pro Zyklus	39
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	3-mal pro Zyklus	39
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	3-mal pro Zyklus	39
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	3-mal pro Woche	39
		Bilirubin(EBM-Ziffer 32058)	3-mal pro Woche	39
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	3-mal pro Zyklus	39
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	3-mal pro Woche	39
Vinorelbin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	1-mal pro Quartal	4
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1-mal pro Zyklus	52

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
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	1-mal pro Zyklus	52
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1-mal pro Woche	52
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patienten mit Vorbehandlung</i>				
Pemetrexed Monotherapie	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1- mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	2-mal pro Quartal	4
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1-mal pro Zyklus	17
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	1-mal pro Zyklus	17
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	1-mal pro Zyklus	17
		GOT(EBM-Ziffer 32069)	1-mal pro Zyklus	17
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	1-mal pro Zyklus	17

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
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	1-mal pro Zyklus	17
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	1-mal pro Zyklus	17
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1-mal pro Zyklus	17
		4 mg Dexamethason (2 x täglich)	3-mal pro Zyklus	51
		Folsäure	täglich	365
		Vitamin B12-Injektion	1-mal vor der ersten Pemetrexed-Dosis, dann jeden 3. Zyklus	6
Docetaxel Monotherapie	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	1-mal pro Quartal	4
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1-mal pro Zyklus	17
		Praxisklinische Betreuung (EBM-Ziffer 01510)	1-mal pro Zyklus	17
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		GOT(EBM-Ziffer 32069)	1-mal pro Zyklus	17

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
		GPT(EBM-Ziffer 32070)	1-mal pro Zyklus	17
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	1-mal pro Zyklus	17
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	1-mal pro Zyklus	17
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	1-mal pro Zyklus	17
		8 mg Dexamethason (2 x täglich)	3-mal pro Zyklus	51
Nivolumab	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	1-mal pro Quartal	4
		Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern, pro Einheit (71 €)	1-mal pro Zyklus	26
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	1-mal pro Zyklus	26
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	1-mal pro Zyklus	26
		GPT (EBM-Ziffer 032070)	1-mal pro Zyklus	26
		Bilirubin (EBM-Ziffer	1-mal pro Zyklus	26

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
		32058)		
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	1-mal pro Zyklus	26
		Natrium (EBM-Ziffer 32083)	1-mal pro Zyklus	26
		Kalium (EBM-Ziffer 32081)	1-mal pro Zyklus	26
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	1-mal pro Zyklus	26
BSC	Zielpopulation b mit ECOG PS > 2	-	-	-
<p>*die angegebenen GKV-Leistungen für Pemetrexed, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin und Paclitaxel in der Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin sind additiv zu den angegebenen GKV-Leistungen für die jeweilige Platinkomponente anzusetzen.</p> <p>Zielpopulation a = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung Zielpopulation b = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung</p> <p>Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care; EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-18 angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden gemäß den Angaben in den Fachinformationen der relevanten Arzneimittel aufgelistet. Berücksichtigt wurden dabei die Informationen zur Anwendung des entsprechenden Arzneimittels und gegebenenfalls anzuwendender Begleitmedikationen sowie Informationen zu weiteren durchzuführenden laborchemischen Kontrollen.

Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass alle im Anwendungsgebiet relevanten Therapien von Ärzten im Fachbereich Onkologie verabreicht werden. Das Alter der Patienten kann über oder unter 60 Jahre liegen; es handelt sich jedoch gemäß der Zulassung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 unabhängig von der verabreichten Therapie 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) abrechnen darf und abrechnet (22). Dabei fallen für die Behandlung solider Tumore die Ziffer 86512 und bei intravasaler Tumortherapie zusätzlich die Ziffer 86516 einmal pro Quartal an. Auch die Hilfstaxe für die Zubereitung von parenteralen Lösungen wird für jede intravasale Tumor-Therapie pro Einmalgabe abgerechnet (81 EUR für die Herstellung von zytostatikahaltigen Zubereitungen bzw. 71 € für die Herstellung von Lösungen mit monoklonalen Antikörpern) (23).

Weitere regelmäßige GKV-Leistungen sind, gemäß Angabe der Dauer der Zytostatika-Infusionstherapie in der jeweiligen Fachinformation:

- die praxisklinische Betreuung > 6h bei Gabe der antiproliferativen Therapie (01512; angesetzt nur für Cisplatin-Kombinationen) oder
- die praxisklinische Betreuung > 2h (015010; angesetzt für Docetaxel und Nivolumab) oder
- die intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (02101, für alle anderen Zytostatika).

Nachfolgend werden die substanzspezifischen zusätzlichen GKV-Leistungen und Begleitmedikationen beschrieben:

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Gemäß der Fachinformation zu Trametinib sind regelmäßig folgende diagnostische Maßnahmen zu erbringen:

Die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden. Die LVEF wird mittels Echokardiographie des Herzens bestimmt (33020) und wird dementsprechend insgesamt 5-mal pro Jahr abgerechnet.

Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden. Diese Leistung ist Bestandteil der Grundpauschale. Weiterhin sollte die Leberfunktion bis 6 Monate nach Beginn der Therapie monatlich überprüft werden. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal insgesamt 6-mal pro Jahr an.

Gemäß der Fachinformation zu Dabrafenib sind regelmäßig folgende diagnostische Maßnahmen zu erbringen (14):

Monatliche Untersuchungen auf kutane Plattenepithelkarzinome und andere Hautläsionen (sind Bestandteil der Grundpauschale). Vor Beginn und nach Abschluss der Therapie rektale und gynäkologische Untersuchungen auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen (03331 und 08211 oder 08212). Eine klinische Überwachung auf andere Zweitkarzinome soll wie klinisch geboten durchgeführt werden (ggf. einschließlich von radiologischer Untersuchungen des Thorax oder Abdomens. Da sich diese Untersuchungen je nach klinischem Verlauf unterscheiden können und ggf. von der Verlaufskontrolle des NSCLC nicht deutlich abzugrenzen sind, wird angenommen, dass Unterschiede in der notwendigen Inanspruchnahme dieser Leistungen zwischen Dabrafenib + Trametinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell und nicht regelhaft bestehen. Es wird angenommen, dass die ophthalmologischen Symptome anamnestisch überprüft werden und keine Überweisung zum Augenarzt nötig ist. Daher fallen keine zusätzlichen Kosten für diese Leistung an. Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden (Annahme: monatliche Kontrolle). Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome von Sehstörungen (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

Cisplatin

Es wird explizit in der Fachinformation angegeben, dass die Leber- und Nierenfunktion sowie die hämatopoetischen Funktionen (Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl) und die Serumelektrolyte (Calcium, Natrium, Kalium, Magnesium) einmal wöchentlich zu überprüfen sind (1). Zusätzlich wird die Grundpauschale für Laboratoriumsmedizin (12220) abgerechnet. Weiterhin sind vor und nach der Anwendung von Cisplatin eine Hydrierung mit physiologischer Kochsalzlösung und eine forcierte Diurese mittels intravenöser Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-ige Lösung (375 ml 10%-iger Mannitol-Lösung) vorgesehen.

Carboplatin

Eine Überprüfung der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes sollte gemäß Fachinformation häufig erfolgen und wird daher analog zu Cisplatin einmal wöchentlich angesetzt (3). Eine Begleitmedikation ist nicht erforderlich.

Pemetrexed

Gemäß den Angaben in der Fachinformation zu Pemetrexed sind regelmäßig das Blutbild und die Leber- und Nierenfunktion zu überprüfen (5). Es wird davon ausgegangen, dass die notwendigen Laboruntersuchungen regelmäßig vor jedem Behandlungszyklus erfolgen. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Behandlungszyklus in der Monotherapie (Zweitlinientherapie) an. Bei der Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin sind die Laboruntersuchungen bereits über die Angaben zu Cis- oder Carboplatin abgedeckt.

Zur Vermeidung schwerer Hautreaktionen ist die Gabe von zweimal 4 mg Dexamethason an jeweils 3 Tagen je Zyklus erforderlich. Zur Reduktion der therapiebedingten Toxizität von Pemetrexed müssen die Patienten zudem täglich Folsäure erhalten. In der Fachinformation wird von einer Dosierung von 350 –1.000 µg täglich ausgegangen. Für den Zweck der Kostenerhebung wird eine Spanne von 0,4 mg bis 1 mg Folsäure pro Tag 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.

Docetaxel

Gemäß den Angaben in der Fachinformation sollten vor jedem Behandlungszyklus mit Docetaxel die Leberfunktion und das Blutbild untersucht werden (6). Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Behandlungszyklus in der Monotherapie (Zweitlinientherapie) an. Bei der Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin sind die Laboruntersuchungen bereits über die Angaben zu Cis- oder Carboplatin abgedeckt.

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.

Gemcitabin

Es wird in der Fachinformation eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion sowie der hämatopoetischen Funktion empfohlen (10). Es wird davon ausgegangen, dass die notwendigen Laboruntersuchungen regelmäßig vor jeder Gabe erfolgen. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen dreimal pro Behandlungszyklus bei Monotherapie an. Für die Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin sind diese Leistungen bereits über die Angaben zu der Therapie mit Cis- oder Carboplatin angesetzt.

Eine Begleitmedikation ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen.

Vinorelbin

Es wird in der Fachinformation eine engmaschige Kontrolle der hämatopoetischen Funktion empfohlen (8). Daher wird davon ausgegangen, dass die notwendigen Laboruntersuchungen regelmäßig vor jeder Gabe erfolgen. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechende Einzelleistungsposition einmal wöchentlich bei Monotherapie an. Für die Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin sind diese Leistungen bereits über die Angaben zu der Therapie mit Cis- oder Carboplatin angesetzt.

Eine Begleitmedikation ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen.

Paclitaxel

Gemäß Fachinformation werden häufige Blutbildkontrollen und regelmäßige Untersuchungen der Leberfunktion empfohlen (7). Diese Laborleistungen sind bereits über die Angaben zu der Therapie mit Cis- oder Carboplatin angesetzt.

Bei allen Patienten hat gemäß den Angaben in der Fachinformation vor der Paclitaxel-Gabe eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen, z. B. Dexamethason 20 mg oral, Diphenhydramin 50 mg i.v. und Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.

Nab-Paclitaxel

Gemäß Fachinformation werden regelmäßige Blutbildkontrollen vor jedem Behandlungszyklus empfohlen (12). Diese Laborleistungen sind bereits über die Angaben zur Therapie mit Carboplatin angesetzt.

Eine Begleitmedikation ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen.

Nivolumab

Gemäß den Angaben in der Fachinformation sind die Patienten auf Störungen des Elektrolythaushalts zu überwachen. Weiterhin sollen die Leber- und Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden. Es wird davon ausgegangen, dass die notwendigen Laboruntersuchungen regelmäßig vor jedem Behandlungszyklus erfolgen. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Behandlungszyklus an.

Eine Begleitmedikation ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen.

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 (20). 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.

Testung auf den BRAF-Status

Die Wirksamkeit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie wurde ausschließlich bei Patienten mit Tumoren, die eine BRAF-V600-Mutation aufweisen, nachgewiesen. Vor der Behandlungsentscheidung, ob die Dabrafenib-Trametinib-Therapie für den Patienten in Frage kommt, muss daher eine Testung auf die BRAF-V600-Mutation erfolgen.

Die sofortige Verfügbarkeit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie für betroffene Patienten ist aufgrund der ausgesprochen ungünstigen Überlebensprognose des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms von hoher Bedeutung. Daher sollte ab dem Zeitpunkt der Zulassung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation die Testung auf das Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation in die Routinediagnostik des fortgeschrittenen NSCLC vor Beginn der Behandlung integriert werden. Die aktuelle NCCN-Leitlinie empfiehlt dieses Vorgehen bereits. Die aktuelle Fassung der DGHO-Leitlinie empfiehlt die Testung bisher nur bei bereits vorbehandelten Patienten, es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Empfehlung mit der Zulassung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie entsprechend erweitert wird. (24, 25)

Die Untersuchung auf eine BRAF-V600-Mutation kann nicht allein auf Patienten, die anschließend eine für die BRAF-V600-Mutation zielgerichtete Therapie erhalten, beschränkt bleiben. Sie stellt vielmehr eine behandlungsunabhängige Basisdiagnostik dar, entsprechend deren Ergebnis die Therapieentscheidung erst erfolgen kann.

Analog zur Einstufung der ALK-Testung als Routinediagnostik durch das IQWiG und den G-BA wird daher auch für das vorliegende Anwendungsgebiet die Einstufung der molekularen Testung auf eine BRAF-V600-Mutation als Routinediagnostik als sachgerecht angesehen (26, 27). Die Kosten für diagnostische Tests, die der Behandlungsentscheidung dienen, sind daher nicht den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen einer Therapie zuzurechnen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: 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)	32,22 €
Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (13492)	33,70 €
Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (13502)	20,11 €
Zusatzpauschale antiproliferative Behandlung (13500)	20,11 €
Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (02101)	16,53 €
Praxisklinische Betreuung > 2h (01510)	52,86 €
Paxisklinische Betreuung > 6 h (01512)	147,84 €
Behandlung solider Tumore "Onkologie-Vereinbarung" (86512)	24,36 €– 28,37 €
Zuschlag "Onkologie-Vereinbarung" (86516)	135,93 €– 255,65 €
Gynäkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (08211)	15,27 €
Gynäkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (08212)	15,48 €
Hilfstaxe Herstellung zytostatikahaltiger Zubereitungen	81,00 €
Hilfstaxe Herstellung Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Echokardiographie (33020)	28,33 €
Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex (03331)	8,95€
Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (12220)	1,47 €
Kreatinin (32067)	0,40 €
GOT (32069)	0,25 €
GPT (032070)	0,25 €
Gesamtbilirubin (32058)	0,25 €
Alkalische Phosphatase (32068)	0,25 €
Mechanisierter vollständiger Blutstatus (32122)	1,10 €
Calcium (32082)	0,25 €
Natrium (32083)	0,25 €
Kalium (32081)	0,25 €
Magnesium (32248)	1,40 €
Mannitol-Lösung 10%	9,11 €
NaCl-Lösung Hydratation (3 Liter)	11,28 €(3,76 €pro Durchstechflasche)
Folsäure täglich 0,4-1mg	0,04 €– 0,33 €
Intramuskuläre Injektion von Vitamin B12	0,67 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Dexamethason 2-mal täglich 4 mg oral über 3 Tage (Pemetrexed)	4,62 €(0,77 €pro Tablette)
Dexamethason 2-mal täglich 8 mg oral über 3 Tage (Docetaxel)	7,26 €(1,21 €pro Tablette)
Dexamethason 20 mg oral (2x 8 mg + 1x 4 mg)	3,19 €
Diphenhydramin 50 mg i.v.	0,62 €
Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	2,61 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM sind der Online-Version des dem EBM-Katalogs (<http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>; Stand 01.01.2017 entnommen. 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 und niedrigste recherchierte Euro-Betrag pro Region angesetzt wurde (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20 Kostenspannen der Leistungspositionen 86512 und 86516 gemäß „Onkologie-Vereinbarung“.

Kassenärztliche Vereinigung	Vergütung der Ziffer 86512	Vergütung der Ziffer 86516
Nordrhein	25,56 €	255,65 €
Sachsen-Anhalt	24,36 €	175,22 €
Berlin	27,97 €	170,11 €
Westfalen-Lippe	28,37 €	168,62 €
Niedersachsen	26,54 €	135,93 €

Quellen: (28-32)

Die GKV-relevanten Arzneimittelkosten der notwendigen Begleitmedikation wurden wie folgt berechnet (Lauer Taxe Stand vom 06.04.2017):

10%-ige Mannitol-Lösung

Gemäß den Angaben in der Fachinformation von Cisplatin soll bei Anwendung einer Cisplatindosis bei über 60 mg/m² KOF eine forcierte Diurese durch z.B. intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitol-Lösung 10 %) durchgeführt werden. 10 %-ige Mannitol-Lösung (500 ml Ampulle) liegt als preisgünstigstes Produkt in einer Packungsgröße von 10 Stück (Mannit 10 % Serum) vor und weist einen Apotheken-Verkaufspreis von 106,22 € auf. Unter Berücksichtigung der oben genannten Rabatte gemäß

§130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 3b SGB V ergibt sich somit ein GKV-relevanter Preis von 9,11 € pro 500 ml Ampulle.

Physiologische Kochsalzlösung

Bei Anwendung von Cisplatin ist eine ausreichende Hydratisierung durchzuführen und mindestens 1 Liter 0,9 %-ige Kochsalzlösung vor und 2 Liter 0,9 %-ige Kochsalzlösung nach der Gabe von Cisplatin zu infundieren. Die preisgünstigste 1 Liter Durchstechflasche (Kochsalzlösung 0,9 % Braun; 10 Stück) wurde mit einem Apotheken-Verkaufspreis von 43,53 € für 10 Stück ermittelt. Unter Berücksichtigung der oben genannten Rabatte gemäß §130a Abs. 1 und 3b SGB V und dem Pflichtrabatt der Apotheke (5 % vom Abrechnungsbetrag) ergibt sich somit ein GKV-relevanter Preis von 3,76 € pro Durchstechflasche.

Folsäure

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed müssen Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, täglich orale Gaben von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 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

Patienten müssen gemäß der Fachinformation von Pemetrexed eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. 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. Der Wirkstoff Vitamin B12 1.000 µg zur Injektion unterliegt einer Festbetragsregelung (33), 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. Unter Berücksichtigung der oben genannten Rabatte ergibt sich somit ein GKV-relevanter Preis von 6,71 € pro Packung und 0,67 € pro Injektion.

Dexamethason

Gemäß Fachinformation zu Pemetrexed muss zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen. 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. Das preisgünstigste Produkt ist Dexamethason ratiopharm 4 mg mit einem Apotheken-Verkaufspreis von 79,19 € (entspricht dem Festbetrag) für die N3-Packung mit 100 Stück. Der Wirkstoff Dexamethason (orale Darreichungsformen) unterliegt einer Festbetragsregelung (33). Unter Berücksichtigung des Apothekenabschlags gemäß §130 SGB V (1,77 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 77,42 €. Die 4 mg-Tablette Dexamethason kostet damit 0,77 €.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel kann, soweit nicht kontraindiziert, eine Begleitmedikation, bestehend aus einem oralen Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z. B. 8mg zweimal täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, verabreicht werden. 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. Das preisgünstigste Produkt ist Dexamethason ratiopharm 8 mg mit einem Apotheken-Verkaufspreis von 123,05 € für die N3-Packung mit 100 Stück. Der Wirkstoff Dexamethason (orale Darreichungsformen) unterliegt einer Festbetragsregelung (33). Unter Berücksichtigung des Apothekenabschlags gemäß §130 SGB V (1,77 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 121,28 €. Die 8 mg-Tablette Dexamethason kostet damit 1,21 €.

Diphenhydramin

Bei allen Patienten hat vor Paclitaxel-Gabe eine Prämedikation u.a. mit Antihistaminika, z. B. 50 mg Diphenhydramin i.v. zu erfolgen. 100 Stück Diphenhydramin-Ampullen (Hevert) weisen einen Apotheken-Verkaufspreis von 66,81 € auf. Unter Berücksichtigung des Apothekenabschlags gemäß §130 SGBV (1,77 €) und des Herstellerrabattes gemäß § 130a SGB V Abs. 1 (3,09 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 0,62 € pro Ampulle.

Ranitidin

Bei allen Patienten hat vor Paclitaxel-Gabe eine Prämedikation u.a. mit H2-Antagonisten, z.B. mit Ranitidin 50 mg i.v. zu erfolgen. 5 Stück Ranitidin 50 mg-Ampullen (Ranitidin ratiopharm 5 ml) weisen einen Apotheken-Verkaufspreis von 15,03 € auf. Unter

Berücksichtigung der Apothekenabschlags gemäß §130 SGB V (1,77 €) und des Herstellerrabattes gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 3b (0,20 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 2,61 € pro Ampulle.

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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 3-21: 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
<i>Zu bewertende Therapie</i>				
Dabrafenib + Trametinib	Zielpopulation a + b mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EMB-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € - 295,68 €	64.616,48 € - 138.378,24 €
		Behandlung solider Tumore gem. „Onkologie“-Vereinbarung (EBM Ziffer 86512)	97,44 € - 113,48 €	21.729,12 € - 53.108,64 €
		Echokardiographie (EBM Ziffer 33020)	141,65 €	31.587,95 € - 66.292,20 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	1.311,24 € - 2.751,84 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	1,50 €	334,50 € - 702,00 €
		GPT (EBM-Ziffer 032070)	1,50 €	334,50 € - 702,00 €
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	1,50 €	334,50 € - 702,00 €
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	1,50 €	334,50 € - 702,00 €
		Calcium (EBM-Ziffer 32082)	0,75 €	167,25 € - 351,00 €
		Magnesium (EBM-Ziffer 32248)	4,20 €	936,60 € - 1.965,60 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	4,80 €	1.070,40 € - 2.246,40 €
		Prokto-/Rektoskopischer Untersuchungskomplex (EBM-Ziffer	17,90 €	3.991,70 € - 8.377,20 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
		03331)		
		Gynäkologische Grundpauschale (EBM-Ziffer 08211 oder 08212)	30,54 €– 30,96 €	6.810,42 €– 14.489,28 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patienten ohne Vorbehandlung</i>				
Cisplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € - 295,68 €	37.089,28 €– 76.581,12 €
		Behandlung solider Tumore gem. Onkologie-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 €– 1.124,84 €	83.184,64 €– 291.333,56 €
		Hilfstage für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	1.377,00 €	176.256,00 €– 356.643,00 €
		Praxisklinische Betreuung (EBM-Ziffer 01512)	2.513,28 €	321.699,84 €– 650.939,52 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	752,64 €– 1.522,92 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	20,80 €	2.662,40 €– 5.387,20 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	13,00 €	1.664,00 €– 3.367,00 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	13,00 €	1.664,00 €– 3.367,00 €
		Gesamtbilirubin (EBM-Ziffer 32058)	13,00 €	1.664,00 €– 3.367,00 €
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	13,00 €	1.664,00 €– 3.367,00 €
		Mechanisierter	57,20 €	7.321,60 €–

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
		vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)		14.814,80 €
		Magnesium (EBM-Ziffer 32248)	72,80 €	9.318,40 €- 18.855,20 €
		Mannitol-Lösung 10%	154,87 €	19.823,36 €- 40.111,33 €
		Hydratation mit NaCl-Lösung (insgesamt mindestens 3 Liter)	191,96 €	24.570,88 €- 49.717,64 €
Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € - 295,68 €	37.089,28 €- 76.581,12 €
		Behandlung solider Tumore gem. Onkologie-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 €- 1.124,84 €	83.184,64 €- 291.333,56 €
		Hilfntaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	1.377,00 €	176.256,00 €- 356.643,00 €
		Intravasale Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	281,01 €	35.969,28 €- 72.781,59 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	752,64 €- 1.522,92 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	20,80 €	2.662,40 €- 5.387,20 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	13,00 €	1.664,00 €- 3.367,00 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	13,00 €	1.664,00 €- 3.367,00 €
		Gesamtbilirubin	13,00 €	1.664,00 €-

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
		(EBM-Ziffer 32058)		3.367,00 €
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	13,00 €	1.664,00 €- 3.367,00 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	57,20 €	7.321,60 €- 14.814,80 €
Pemetrexed* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	1.377,00 €	176.256,00 €- 356.643,00 €
		4 mg Dexamethason (2x täglich über 3 Tage pro Zyklus)	78,54 €	10.053,12 €- 20.341,86 €
		Folsäure täglich	14,60 €- 120,45 €	1.868,80 €- 31.196,55 €
		Vitamin B12-Injektion	4,02 €	514,56 €- 1.041,18 €
Docetaxel* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	1.377,00 €	176.256,00 €- 356.643,00 €
		8 mg Dexamethason (2x täglich über 3 Tage pro Zyklus)	123,42 €	15.797,76 €- 31.965,78 €
Gemcitabin* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	2754,00 €	352.512,00 €- 713.286,00 €
		Intravasale Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	281,01 €	35.969,28 €- 72.781,59 €
Vinorelbin* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	2754,00 €	352.512,00 €- 713.286,00 €

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
		Intravasale Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	281,01 €	35.969,28 €- 72.781,59 €
Paclitaxel* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	1.377,00 €	176.256,00 €- 356.643,00 €
		Dexamethason 20 mg oral (einmal pro Zyklus)	54,23 €	6.941,44 €- 14.045,57 €
		Diphenhydramin 50 mg i. v.	10,54 €	1.349,12 €- 2.729,86 €
		Randitidin 50 mg/Tag i. v.	44,37 €	5.679,36 €- 11.491,83 €
Nab-Paclitaxel * in Kombination mit Carboplatin		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	4.212,00 €	539.136,00 €- 1.090.908,00 €
		Intravasale Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	562,02 €	71938,56 €- 145.563,18 €
Gemcitabin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € - 295,68 €	37.089,28 €- 76.581,12 €
		Behandlung solider Tumore gem. Onkologie-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 €- 1.124,84 €	83.184,64 €- 291.333,56 €
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	3.159,00 €	404.352,00 €- 818.181,00 €
		Intravasale	644,67 €	82.517,76 €-

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
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)		166.969,53 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	752,64 €- 1.522,92 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	15,60 €	1.996,80 €- 4.040,40 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	9,75 €	1.248,00 €- 2.525,25 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	9,75 €	1.248,00 €- 2.525,25 €
		Gesamtbilirubin (32058)	9,75 €	1.248,00 €- 2.525,25 €
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	9,75 €	1.248,00 €- 2.525,25 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	42,90 €	5.491,20 €- 11.111,10 €
Vinorelbin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € - 295,68 €	37.089,28 €- 76.581,12 €
		Behandlung solider Tumore gem. Onkologie-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 €- 1.124,84 €	83.184,64 €- 291.333,56 €
		Hilfntaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	4.212,00 €	539.136,00 €- 1.090.908,00 €
		Intravasale Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	859,56 €	110.023,68 €- 222.626,04 €
		Grundpauschale	5,88 €	752,64 €-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
		Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)		1.522,92 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	57,20 €	7.321,60 €- 14.814,80 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patienten mit Vorbehandlung</i>				
Pemetrexed Monotherapie	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € - 295,68 €	27.527,20 €- 61.797,12 €
		Behandlung solider Tumore gem. Onkologie-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 €- 1.124,84 €	61.738,60 €- 235.091,56 €
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	1.377,00 €	130.815,00 €- 287.793,00 €
		Intravasale Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	281,01 €	26.695,95 €- 58.731,09 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	558,60 €- 1.228,92 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	6,80 €	646,00 €- 1.421,20 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	4,75 €	451,25 €- 992,75 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	4,75 €	451,25 €- 992,75 €
		Gesamtbilirubin (EBM-Ziffer 32058)	4,75 €	451,25 €- 992,75 €
		Alkalische Phosphatase (EBM-	4,75 €	451,25 €- 992,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Ziffer 32068)		
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	18,70 €	1.776,50 €- 3.908,30 €
		4 mg Dexamethason (2 x täglich über 3 Tage pro Zyklus)	78,54 €	7.461,30 €- 16.414,86 €
		Folsäure	14,60 €- 120,45 €	1.387,00 €- 25.174,05 €
		Vitamin-B12-Injektion	4,02 €	381,90 €- 840,18 €
Docetaxel Monotherapie	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € - 295,68 €	27.527,20 €- 61.797,12 €
		Behandlung solider Tumore gem. Onkologie-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 €- 1.124,84 €	61.738,60 €- 235.091,56 €
		Hilfntaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	1.377,00 €	130.815,00 €- 287.793,00 €
		Praxisklinische Betreuung (EBM-Ziffer 01510)	898,62 €	85368,90 €- 187.811,58 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	558,60 €- 1.228,92 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	4,75 €	451,25 €- 992,75 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	4,75 €	451,25 €- 992,75 €
		Gesamtbilirubin (EBM-Ziffer 32058)	4,75 €	451,25 €- 992,75 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	4,75 €	451,25 €- 992,75 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	18,70 €	1.776,50 €- 3.908,30 €
		8 mg Dexamethason (2x täglich über 3 Tage pro Zyklus)	123,42 €	11.724,90 €- 25.794,78 €
Nivolumab	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € - 295,68 €	27.527,20 €- 61.797,12 €
		Behandlung solider Tumore gem. Onkologie-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 €- 1.124,84 €	61.738,60 €- 235.091,56 €
		Hilfntaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit	1.846,00 €	175.370,00 €- 385.814,00 €
		Intravasale Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	429,78 €	40.829,10 €- 89.824,02 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	558,60 €- 1.228,92 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	6,50 €	617,50 €- 1.358,50 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	6,50 €	617,50 €- 1.358,50 €
		Gesamtbilirubin (EBM-Ziffer 32058)	6,50 €	617,50 €- 1.358,50 €

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
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	6,50 €	617,50 €- 1.358,50 €
		Natrium (EBM-Ziffer 32083)	6,50 €	617,50 €- 1.358,50 €
		Kalium (EBM-Ziffer 32081)	6,50 €	617,50 €- 1.358,50 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	10,40 €	988,00 €- 2.173,60 €
BSC	Zielpopulation b mit ECOG PS > 2	-	-	-
<p>*die angegebenen GKV-Leistungen für Pemetrexed, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin und Paclitaxel in der Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin sind additiv zu den angegebenen GKV-Leistungen für die jeweilige Platinkomponente anzusetzen.</p> <p>Zielpopulation a = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung (128–259 Patienten)</p> <p>Zielpopulation b = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung (95–209 Patienten)</p> <p>Abkürzungen: GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; BSC = Best Supportive Care</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) 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 3-22: 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,b}
<i>Zu bewertende Therapie</i> (Zielpopulation a: 128–259 Patienten + Zielpopulation b: 95–209 Patienten)			
Dabrafenib + Trametinib	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	143.162,57 €- 143.184,95 €	18.324.808,53 €- 37.084.901,19 €
	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	143.162,57 € 143.184,95 €	13.600.443,83 €- 29.925.653,85 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Patienten ohne Vorbehandlung</i> (Zielpopulation a: 128–259 Patienten)			
Cisplatin + Pemetrexed	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	80.265,11 €- 81.332,72 €	10.273.934,08 €- 21.065.174,48 €
Cisplatin + Docetaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	32.259,23 €- 33.220,99 €	4.129.181,44 €- 8.604.236,41 €
Cisplatin + Gemcitabin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	21.863,22 €- 23.292,82 €	2.798.492,16 €- 6.032.840,38 €
Cisplatin + Vinorelbin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	16.344,85 €- 18.513,27 €	2.092.140,80 €- 4.794.936,93 €
Cisplatin + Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	29.359,03 €- 30.320,79 €	3.757.955,84 €- 7.853.084,61 €
Carboplatin + Pemetrexed	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	82.316,90 €- 83.384,51 €	10.536.563,20 € 21.596.588,09 €
Carboplatin + Docetaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	34.311,02 €- 35.272,78 €	4.391.810,56 €- 9.135.650,02 €
Carboplatin + Gemcitabin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	23.915,01 €- 24.876,77 €	3.061.121,28 €- 6.443.083,43 €
Carboplatin + Vinorelbin	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	18.139,43 € - 20.307,85 €	2.321.847,04 € - 5.259.733,15 €
Carboplatin + Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	31.153,61 €- 32.115,37 €	3.987.662,08 €- 8.317.880,83 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Zielpopulation a mit ECOG PS 0-2	54.378,69 €- 55.930,23 €	6.960.472,32 €- 14.485.929,57 €
Gemcitabin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	14.604,49 €- 15.085,37 €	1.869.374,72 € 3.907.110,83 €
Vinorelbin Monotherapie	Zielpopulation a mit ECOG PS 2	13.553,44 €- 15.879,80 €	1.734.840,32 €- 4.112.868,20 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie - Patienten mit Vorbehandlung</i> (Zielpopulation b: 95–209 Patienten)			
Pemetrexed	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	73.371,73 €- 73.958,46 €	6.970.314,35 € 15.457.318,14 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Docetaxel	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	25.976,66 €- 26.457,54 €	2.467.782,70 €- 5.529.625,86 €
Nivolumab	Zielpopulation b mit ECOG PS 0-2	89.320,56 €- 89.801,44 €	8.485.453,20 €- 18.768.500,96 €
BSC	Zielpopulation b mit ECOG PS > 2	82.125,00 €	10.512.000,00 €- 21.270.375,00 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Die dargestellten Gesamtkosten unterscheiden sich rundungsbedingt von dem Ergebnis der Addition der entsprechenden Kosten aus Tabelle 3-21.

Zielpopulation a = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ohne Vorbehandlung
Zielpopulation b = Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation mit Vorbehandlung

Abkürzungen: BSC = Best Supportive Care; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie zeigt eine Überlegenheit gegenüber Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation. Daher ist davon auszugehen, dass alle Patienten der relevanten Zielgruppe die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie erhalten werden.

Limitierend ist derzeit allerdings noch die Rate der molekularbiologischen Diagnostik. Vor der Zulassung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie wurde die Testung auf eine BRAF-Mutation für vorbehandelte Patienten mit Wildtyp-Konfiguration für EGFR, ALK und ROS1 vor der Entscheidung über eine Zweitlinientherapie empfohlen, hauptsächlich um den Patienten die zielgerichtete Therapie im Rahmen von klinischen Studien zu ermöglichen (24). Marktforschungsdaten, die Novartis vorliegen, weisen darauf hin, dass derzeit etwa 20 % der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation untersucht werden (34).

Dementsprechend ist gemäß den Bezugsgrößen in Abschnitt 3.2.3 und den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 derzeit von insgesamt 45 - 94 Patienten mit einem positiven BRAF-Nachweis (20 % der Zielpopulation) in der GKV auszugehen, die für die eine Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in Frage kommen.

In den Fachinformationen von Dabrafenib sowie Trametinib ist als Kontraindikation lediglich eine „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] sonstigen Bestandteile“ angegeben (14). Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt. Die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der BRF113928-Studie lagen zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 08.08.2016 bei 19 % (nicht-vorbehandelte Patienten) und 21 % (vorbehandelte Patienten). Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Expositionsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie 9,99 Monate (Dabrafenib) und 10,2 Monate (Trametinib) für vorbehandelte Patienten (n=57) und 8,21 Monate (Dabrafenib und Trametinib) für nicht-vorbehandelte Patienten (n=36).

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 derzeit aufgrund der niedrigen Testrate nur 20 % der gemäß Zulassung relevanten Zielgruppe (insgesamt 45–94 Patienten, davon 26–52 nicht-vorbehandelte und 19–42 vorbehandelte Patienten) die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie erhalten können. Die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV für die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie sind entsprechend mit 6.442.315,50 € bis 13.459.384,99 € anzusetzen.

Des Weiteren muss für die Abschätzung der realen Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden, dass während der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie Therapieabbrüche, Dosisreduktionen und Dosisunterbrechungen auftreten. Daher werden nachfolgend die

tatsächlichen GKV-Kosten für Trametinib + Dabrafenib anhand der medianen Tagesdosis sowie der medianen Behandlungsdauer für die Zielpopulation dargestellt.

Die GKV-Kosten für Dabrafenib bzw. Trametinib betragen 0,78 € pro mg Dabrafenib und 78,30 € pro mg Trametinib. Die mediane Tagesdosis für nicht-vorbehandelte sowie vorbehandelte Patienten in der BRF113928-Studie betrug 286 mg Dabrafenib bzw. 2 mg Trametinib pro Patient.

In der BRF113928-Studie betrug die mediane Behandlungsdauer bei Erstlinienpatienten 8,21 Monate für Dabrafenib und Trametinib. Dies entspricht etwa 246 Behandlungstagen (ein Monat wurde mit 30 Tagen angesetzt). Daraus ergeben sich unter Berücksichtigung der medianen Tagesdosen GKV-Kosten von 54.873,22 € für Dabrafenib bzw. 38.524,67 € für Trametinib pro Patient (insgesamt 93.397,89 € pro Patient). Bei einer Erstlinienpopulation von 26–52 Patienten berechnen sich die Gesamtkosten der Therapie für nicht-vorbehandelte Patienten auf 2.390.985,99 € bis 4.838.010,71 €

Für vorbehandelte Patienten betrug die mediane Behandlungsdauer 9,99 Monate für Dabrafenib bzw. 10,02 Monate für Trametinib, was etwa 300 bzw. 301 Behandlungstagen entspricht. Daraus ergeben sich unter Berücksichtigung der medianen Tagesdosen GKV-Kosten von 66.918,57 € für Dabrafenib bzw. 47.137,90 € für Trametinib pro Patient (insgesamt 114.056,47 € pro Patient). Bei 19–42 vorbehandelten Patienten berechnen sich die Gesamtkosten der Therapie auf 2.167.072,94 € bis 4.767.560,46 €

Die Gesamtkosten für Trametinib + Dabrafenib für alle Patienten der Zielpopulation, die bei einer derzeitigen Testrate von 20 % für die Therapie in Frage kommen (das heißt insgesamt etwa 45–94 Patienten), liegen entsprechend bei 4.558.058,92 € bis 9.605.571,17 €

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, der Leitlinie der DGHO Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) und der relevanten Fachinformationen zur bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten entstammen folgenden Quellen:

- Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (http://wido.de/aml_atc-code.html).
- Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Liste mit dem Informationsstand 07.04.2017.
- 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:

- EBM Fassung mit Wirkung vom 01. Januar 2017 <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>
- http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf, abgerufen am 10.12.2016

- http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf, abgerufen am 10.12.2016

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. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord. Stand: 04/2015.
2. Medac. Fachinformation Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac. Stand: 01/2014.
3. Teva. Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 6/2016.
4. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation Carboplatin Hospira. Stand: Juni 2016.
5. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Februar 2016.
6. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Docetaxel Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 6/2016.
7. Onkovis. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 10/2015. .
8. Bendalis. BENDARELBIN 10 mg/ml. Stand: 10/2013.
9. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi. Stand: März 2015.
10. Pfizer. Gemcitabin Hospira 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 6/2016.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Opdivo. Stand: November 2016.
12. Celgene. Abraxane® 5mg/ml. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016.
13. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: März 2017.
14. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand: März 2017.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-204. Datum des Gesprächs: 02. März 2017.
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5:649-55.
17. DuBois D, DuBois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. . Arch Int Med. 1916;17:863-71.
18. 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.
19. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche deutsche Fassung von 2017.
20. 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. Stand: 11.03.2012. Verfügbar unter: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf.
21. 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.
22. GKV-Spitzenverband und Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2017.
23. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01. September 2014.
24. 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: November 2016.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2017. 18. Januar 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf; Zugriff am 01.03.2017.
26. 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.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 378. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 30.03.2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf; Zugriff am 01.03.2017.
28. Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein. Vereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag). 2014.
29. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen. Stand: 10.10.2016.
30. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. KV-eigene Leistungen und andere Kennzeichnungsleistungen. Stand: 3. Quartal 2014.
31. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 BMV). 2010.
32. Kassenärztliche Vereinigung Berlin. Vereinbarung über die Teilnahmevoraussetzungen und die Vergütung für die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten in Berlin gemäß § 3 Abs. 7 und § 9 der Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen (BMV) "Onkologie-Vereinbarung". Stand: 12.2009.
33. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel gemäß §35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand 15.02.2017. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2017/februar/02-15/festbetrage-20170215.pdf>; Zugriff am 27.02.2017.
34. Ipsos Healthcare. Biomarker testing in NSCLC EU5 2016 Q3. Stand: Dezember 2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Dabrafenib sowie den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Dabrafenib entnommen (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Anforderungen an die Behandlungsdauer (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten (siehe Tabelle 3-24).

Die empfohlene Dosis von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, beträgt 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Die empfohlene Trametinib-Dosis in Kombination mit Dabrafenib beträgt 2 mg einmal täglich.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen und Notfallmaßnahmen

Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, muss vor Einleitung der Kombinationsbehandlung die Fachinformation von Trametinib zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Trametinib-Behandlung siehe Fachinformation von Trametinib.

Dosisanpassungen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Für Dabrafenib Kapseln sind 2 Stärken, 50 mg und 75 mg, verfügbar, um Dosisanpassungen zu ermöglichen.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabelle 3-23 bzw. Tabelle 3-24).

Bei den Nebenwirkungen „kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)“ oder „Auftreten neuer primärer Melanome“ werden keine Dosisreduktionen oder Unterbrechungen empfohlen.

Die Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf $\geq 38,5$ °C steigt. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden.

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden.

Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Empfehlungen für Dosisanpassungen sind in den Tabelle 3-23 bzw. Tabelle 3-24 enthalten.

Tabelle 3-23 Empfohlene Dosisreduktionen

Dosisstufe	Dabrafenib-Dosis bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib	Trametinib-Dosis* nur bei Anwendung in Kombination mit Dabrafenib
Anfangsdosis	150 mg zweimal täglich	2 mg einmal täglich
Erste Dosis- Reduktion	100 mg zweimal täglich	1,5 mg einmal täglich
Zweite Dosis- Reduktion	75 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich
Dritte Dosis- Reduktion	50 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich
Eine Reduktion der Dabrafenib-Dosis unter 50 mg zweimal täglich wird weder für die Monotherapie noch in Kombination mit Trametinib empfohlen. Eine Reduktion der Trametinib-Dosis unter 1 mg einmal täglich in Kombination mit Dabrafenib wird nicht empfohlen.		
* Dosierungsangaben für die Trametinib-Monotherapie siehe Fachinformation von Trametinib, Dosierung und Art der Anwendung		

Tabelle 3-24 Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse (*adverse event*, AE)

Grad (CTCAE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
* Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den “ <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0</i> “	

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Re-Eskalation nach dem gleichen Schema wie die De-Eskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte 150 mg zweimal täglich nicht überschreiten.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter

unten für Pyrexie, Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitieller Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

Ausnahmen bezüglich Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen (bei denen nur die Dosis eines der beiden Arzneimittel reduziert werden muss)

Pyrexie

Wenn Dabrafenib allein oder in Kombination mit Trametinib gegeben wird, muss die Behandlung mit Dabrafenib unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38,5$ °C beträgt (siehe Tabelle 3-24 für Empfehlungen zur Dosisanpassung). Die Behandlung mit Trametinib sollte in gleicher Dosis weitergeführt werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend waren. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden.

Nach Abklingen des Fiebers sollte die Behandlung mit Dabrafenib zusammen mit einer geeigneten Prophylaxe mit Antipyretika erneut aufgenommen werden, entweder 1) in gleicher Dosis oder 2) in einer um eine Stufe reduzierten Dosis, falls das Fieber wieder auftritt und/oder von anderen ernsthaften Symptomen einschließlich Dehydration, Hypotension oder Niereninsuffizienz begleitet wird.

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

Bei Patienten mit nicht-kutanen malignen Erkrankungen, die eine RAS-Mutation aufweisen, sollte vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, die absolute Abnahme der LVEF > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert beträgt und Auswurfraction unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung liegt, soll die Fachinformation von Trametinib bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Netzhautvenenverschluss (RVO [retinal vein occlusion]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [retinal pigment epithelial detachment])

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, soll die Fachinformation von Trametinib bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei bestätigten RVO- oder RPED-Fällen erforderlich.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Falls Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden, soll die Fachinformation von Trametinib bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden. Dabrafenib sollte als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden. Die Verstoffwechslung in der Leber und die biliäre Sekretion stellen die Haupt-Eliminationswege von Dabrafenib und seinen Metaboliten dar, daher kann es bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zu einer erhöhten Exposition kommen. Dabrafenib, als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib, sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Nicht-kaucasische Patienten

Es wurden nur begrenzt Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib bei nicht-kaucasischen Patienten erhoben. Die populations-pharmakokinetische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Patienten asiatischer und kaukasischer Abstammung. Bei asiatischen Patienten ist keine Anpassung der Dosis von Dabrafenib notwendig.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Studien an juvenilen Tieren haben unerwünschte Wirkungen von Dabrafenib gezeigt, die bei erwachsenen Tieren nicht beobachtet wurden.

Besondere Warnhinweise oder Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib können neue kutane und nicht kutane maligne Erkrankungen auftreten.

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden Fälle von cuSCC einschließlich Keratoakanthom berichtet. In den Phase-III-Studien MEK115306 und MEK116513 bei Patienten mit metastasiertem Melanom trat cuSCC bei 10 % (22/211) der Patienten, die Dabrafenib, beziehungsweise bei 18 % (63/349) der Patienten, die Vemurafenib allein erhielten, auf. In der integrierten Sicherheitspopulation der Patienten mit metastasiertem Melanom und fortgeschrittenem NSCLC trat cuSCC bei 2 % (13/641) der Patienten auf, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten. Die mediane Zeit bis zur Erstdiagnose eines cuSCC betrug in der Studie MEK115306 223 Tage (Streuung 56 bis 510 Tage) im Kombinationsarm und 60 Tage (Streuung 9 bis 653 Tage) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm.

Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

Aufgetretene cuSCCs sollten mittels dermatologischer Exzision behandelt und die Dabrafenib-Behandlung beziehungsweise Dabrafenib und Trametinib bei Gabe in Kombination ohne eine Dosisreduktion weitergeführt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien wurde über neu aufgetretene Fälle primärer Melanome bei Patienten unter der Behandlung mit Dabrafenib berichtet. Diese Fälle wurden in klinischen Studien beim metastasierten Melanom innerhalb der ersten 5 Monate der Monotherapie mit Dabrafenib identifiziert. Neu aufgetretene Fälle primärer Melanome können mittels Exzision behandelt werden und erfordern keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

In-vitro-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase)-Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-

Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen. Über mit RAS assoziierte maligne Erkrankungen wurde in klinischen Studien berichtet, sowohl bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) als auch bei Dabrafenib sowohl in der Monotherapie (Pankreaskarzinom, Adenokarzinom der Gallenwege) als auch in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom).

Vor Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Halsbereichs durchgeführt werden mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme, sowie eine CT-Aufnahme des Thorax/des Abdomens. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden, einschließlich Untersuchungen des Kopf- und Halsbereichs alle 3 Monate und CT-Aufnahmen des Thorax/des Abdomens alle 6 Monate. Rektale Untersuchungen und (bei Frauen) des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sollte wie klinisch indiziert bestimmt werden.

Vor der Gabe von Dabrafenib an Patienten mit bestehenden Karzinomen oder Karzinomen in der Vorgeschichte, die mit RAS-Mutationen assoziiert sind, sollte der Nutzen gegen die Risiken abgewogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie. Mit abnormalen Befunden sollte entsprechend der klinischen Praxis umgegangen werden.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und tödlich verlaufender Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Sehstörungen

In klinischen Studien wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis und Iritis bei Patienten unter der Monotherapie mit Dabrafenib und der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib berichtet. Die Patienten sollen während

der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

RPED und RVO können unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auftreten. Siehe Fachinformation von Trametinib. Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet. Bei 1 % der Patienten in den klinischen Studien wurden unter der Dabrafenib-Monotherapie schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren. Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten unter der Dabrafenib-Monotherapie üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht. Im Kombinationstherapie-Arm der Studie MEK115306 bei Patienten mit metastasiertem Melanom wurde über Pyrexie bei 57 % (119/209) der Patienten, davon bei 7 % vom Grad 3, berichtet im Vergleich zu 33 % (69/211) der Patienten im Dabrafenib-Monotherapie-Arm, davon bei 2 % vom Grad 3. In der Phase-II-Studie BRF113928 bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC waren Häufigkeit und Schwere der Pyrexie unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib leicht erhöht (48 %; 3 % vom Grad 3) im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie (39 %; 2 % vom Grad 3).

Bei Patienten mit metastasiertem Melanom, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten und Fieber entwickelten, war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der

Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse.

Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf $\geq 38,5$ °C steigt (siehe Tabelle 3-24 für Empfehlungen zur Dosisanpassung). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann Dabrafenib erneut mit einer angemessenen Prophylaxe mit nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder Paracetamol gegeben werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend waren. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden, und wie klinisch geboten. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung für Trametinib erforderlich.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib. Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib allein behandelten Patienten und bei ≤ 1 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten identifiziert. Die beobachteten Fälle waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde berichtet. Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Therapie mit Dabrafenib wie klinisch geboten unterbrochen werden. Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten, nach Beginn der Behandlung mit Trametinib die Leberfunktion alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen

sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Über Pneumonitis oder ILK wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib. Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, kann die Dabrafenib-Therapie mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Hautausschlag

Hautausschlag wurde bei etwa 25 % der Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten in klinischen Studien beim metastasierten Melanom und bei etwa 4 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten in der klinischen Studie beim NSCLC berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Tag der Behandlung eines Melanom-Patienten mit Dabrafenib und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis auf. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE)

Nach Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kann eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose auftreten. Wenn Patienten Symptome einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose, wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Schwellungen der Arme oder Beine, entwickeln, müssen sie unverzüglich medizinische Hilfe einholen. Trametinib und Dabrafenib müssen bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat der metabolisierenden Enzyme CYP2C8 und CYP3A4, während die aktiven Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib CYP3A4-Substrate sind. Arzneimittel, die starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 sind, können wahrscheinlich die Dabrafenib-Konzentration entsprechend erhöhen bzw. erniedrigen. Wenn möglich sollten alternative Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten, wenn starke Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Gemfibrozil, Nefazodon, Clarithromycin, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Atazanavir) zusammen mit Dabrafenib gegeben werden. Die gemeinsame Gabe von Dabrafenib zusammen mit starken Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) sollte vermieden werden.

Die Gabe von 400 mg Ketoconazol (einem CYP3A4-Inhibitor) einmal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 71 %-igen Anstieg der Dabrafenib-AUC und einem 33 %-igen Anstieg der C_{max} von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 75 mg Dabrafenib zweimal täglich. Die gemeinsame Gabe führte zu Anstiegen der AUC von Hydroxy- und Desmethyldabrafenib (Anstiege von 82 % beziehungsweise 68 %). Für Carboxydabrafenib wurde eine Verringerung der AUC um 16 % festgestellt.

Die Gabe von 600 mg Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) zweimal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 47 %-igen Anstieg der Dabrafenib-AUC, aber nicht zu einer Veränderung der C_{max} von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 75 mg Dabrafenib zweimal täglich. Gemfibrozil hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die systemische Exposition der Dabrafenib-Metaboliten (≤ 13 %).

Die Löslichkeit von Dabrafenib ist pH-abhängig mit einer verringerten Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Arzneimittel wie Protonenpumpeninhibitoren, die die Magensäuresekretion hemmen und damit den pH-Wert im Magen erhöhen, können die Löslichkeit von Dabrafenib verringern und seine Bioverfügbarkeit reduzieren. Es wurde keine klinische Studie durchgeführt, um die Wirkung des pH-Werts auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib zu untersuchen. Wegen des theoretischen Risikos, dass den pH-Wert erhöhende Arzneimittel die orale Bioverfügbarkeit und Exposition von Dabrafenib verringern, sollten diese Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib vermieden werden.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein starker Enzyminduktor und erhöht die Synthese vieler Arzneimittel-metabolisierender Enzyme, wie CYP3A4, die CYP2Cs und CYP2B6, sowie Transportproteine. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen vieler über diese Enzyme verstoffwechselter Arzneimittel und kann den Transport einiger Arzneimittel beeinflussen. Die Reduktion der Plasmakonzentrationen kann zum Verlust oder zu einer verringerten klinischen Wirkung dieser Arzneimittel führen. Es gibt auch ein Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten dieser Arzneimittel. Enzyme, die induziert werden können, umfassen CYP3A in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein P-gp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie z. B. MRP-2, BCRP und OATP1B1/B3.

In vitro erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren C_{\max} und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 61 % beziehungsweise um 74 % verringert (die Studie wurde mit einer Formulierung von Dabrafenib durchgeführt, deren Bioverfügbarkeit niedriger war als bei der derzeitigen Dabrafenib-Formulierung).

Die Gabe von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich mit Warfarin führte zu einer Verringerung der AUC von S- und R-Warfarin von 37 % beziehungsweise 33 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin. Die C_{\max} von S- und R-Warfarin stieg um 18 % beziehungsweise 19 % an.

Wechselwirkungen sind mit vielen Arzneimitteln zu erwarten, die über Verstoffwechslung oder mittels aktiven Transports eliminiert werden. Falls deren therapeutische Wirkung von großer Bedeutung für den Patienten ist und Dosisanpassungen nicht einfach auf Basis der Überwachung der Wirksamkeit oder von Plasmakonzentrationen durchgeführt werden

können, sind diese Arzneimittel zu vermeiden oder nur mit Vorsicht anzuwenden. Es wird vermutet, dass das Risiko für eine Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol möglicherweise bei Patienten höher ist, die gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden.

Die Zahl der von möglichen Wechselwirkungen betroffenen Arzneimittel wird als sehr hoch eingeschätzt, obwohl die Größenordnung der Wechselwirkungen variieren kann. Gruppen von möglicherweise betroffenen Arzneimitteln beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Methadon)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Antineoplastische Arzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin, siehe Abschnitt 4.4)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Methylprednisolon)
- Antivirale Mittel gegen HIV (z. B. Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)
- Hormonelle Kontrazeptiva
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und der Transportsubstrate

können ansteigen, auch sollten die Patienten auf Toxizitäten hin überwacht und, falls erforderlich, die Dosis dieser Arzneimittel angepasst werden.

In vitro ist Dabrafenib ein CYP3A4-Inhibitor basierend auf mechanistischen Überlegungen. Daher kann eine vorübergehende CYP3A4-Inhibition während der ersten Tage der Behandlung beobachtet werden.

Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3, wobei eine klinische Relevanz nicht ausgeschlossen werden kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Dabrafenib gemeinsam mit Substraten für OATP1B1 oder OATP1B3 wie beispielsweise Statinen gegeben wird.

Kombination mit Trametinib

Die gemeinsame wiederholte Gabe von 2 mg Trametinib einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu keinen klinisch bedeutsamen Änderungen der C_{\max} und AUC von Trametinib oder Dabrafenib mit Anstiegen der C_{\max} von Dabrafenib um 16 % beziehungsweise der AUC von Dabrafenib um 23 %. Auf Basis einer populationskinetischen Analyse ist eine geringfügige Abnahme der Bioverfügbarkeit von Trametinib, entsprechend einer Verringerung der AUC um 12 %, bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib, einem CYP3A4-Induktor, zu erwarten.

Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollten Patienten Dabrafenib in Kombination mit Trametinib mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Biotransformation (Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

Die Verstoffwechslung von Dabrafenib verläuft primär über CYP2C8 und CYP3A4 unter Bildung von Hydroxy-Dabrafenib, das weiter zum Carboxy-Dabrafenib über CYP3A4 oxidiert wird. Carboxy-Dabrafenib kann zum Desmethyl-Dabrafenib über einen nicht-enzymatischen Prozess decarboxyliert werden. Carboxy-Dabrafenib wird sowohl über die Galle als auch über den Urin ausgeschieden. Desmethyl-Dabrafenib kann auch im Darm

gebildet und rückresorbiert werden. Desmethyl-Dabrafenib wird durch CYP3A4 zu oxidativen Metaboliten verstoffwechselt. Die terminale Halbwertszeit von Hydroxy-Dabrafenib entspricht der der Muttersubstanz mit einer Halbwertszeit von 10 h, während die Carboxy- und Desmethyl-Metaboliten längere Halbwertszeiten (21 bis 22 Stunden) vorweisen. Die mittleren AUC-Verhältnisse von Metaboliten zur Muttersubstanz nach wiederholter Gabe betragen 0,9, 11 und 0,7 für Hydroxy-, Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib. Basierend auf der Exposition, der relativen Wirkstärke und den pharmakokinetischen Eigenschaften tragen sowohl Hydroxy- als auch Desmethyl-Dabrafenib wahrscheinlich zur klinischen Aktivität von Dabrafenib bei, dagegen entfaltet Carboxy-Dabrafenib wahrscheinlich keine signifikante Aktivität.

Dabrafenib ist ein Substrat des humanen P-Glykoproteins (P-gp) und murinen BCRP *in vitro*. Diese Transportproteine haben jedoch nur minimalen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit und Elimination von Dabrafenib und das Risiko für klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren ist gering. Weder für Dabrafenib noch für seine 3 Hauptmetabolite ist eine Inhibition von P-gp *in vitro* nachgewiesen worden. Für Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib wurde ebenfalls gezeigt, dass sie mäßige Inhibitoren des humanen Brustkrebsresistenzproteins (*breast cancer resistance protein*, BCRP) sind; jedoch ist das Risiko für eine Arzneimittelwechselwirkung basierend auf der klinischen Exposition gering.

Obwohl Dabrafenib und seine Metabolite Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib *in vitro*-Inhibitoren der humanen Transporter für organische Anionen (OAT) 1 und OAT3 sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen auf Basis der klinischen Exposition gering.

Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollten Patienten Dabrafenib in Kombination mit Trametinib mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen.

Weitere Anforderungen

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und bis 4 Monate nach der letzten Dosis von Trametinib bei Gabe

in Kombination mit Dabrafenib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode wie eine Barrieremethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dabrafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und ungünstige Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung einschließlich teratogener Wirkungen gezeigt. Dabrafenib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter **überwiegt** das mögliche Risiko für den Fötus. Sollte die Patientin unter der Behandlung mit Dabrafenib schwanger werden, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Zur Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe Fachinformation von Trametinib.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dabrafenib in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch sezerniert werden, kann ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dabrafenib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Dabrafenib, weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit Trametinib, vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da unerwünschte Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden. Männliche Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermiogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Dabrafenib hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht

gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das mögliche Auftreten von Abgeschlagenheit und Augenproblemen diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Dabrafenib. Bei Überdosierung sollte der Patient eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten, falls erforderlich unter entsprechender Überwachung.

Präklinische Daten zur Sicherheit (Abschnitt 5.3 der Fachinformation)

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Dabrafenib nicht durchgeführt. Dabrafenib war weder mutagen noch klastogen in Testsystemen *in vitro* in Bakterien und Säugerzellkulturen und *in vivo* an einem Mikrokern-Test an Nagern.

In kombinierten Studien zur weiblichen Fertilität, zur frühen embryonalen Entwicklung und zur embryo-fötalen Entwicklung an Ratten war die Zahl der Corpora lutea in den Ovarien trächtiger Ratten nach Gabe von 300 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC) reduziert, es waren aber keine Wirkungen auf den weiblichen Zyklus, die Kopulation oder auf die Fertilitätsindizes zu beobachten. Toxizitäten auf die Entwicklung wie Embryoletalität und Ventrikelseptum-Defekte wurden nach 300 mg/kg/Tag gesehen, und nach > 20 mg/kg/Tag (ab dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) zeigte sich eine verzögerte Skelettentwicklung und ein verringertes fötales Körpergewicht.

Es wurden keine Studien zur männlichen Fertilität mit Dabrafenib durchgeführt. Allerdings wurde in Studien mit wiederholter Gabe eine Degeneration/Depletion des Hodens bei Ratten und Hunden (ab dem 0,2-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) gesehen. Veränderungen am Hoden waren bei Ratten und Hunden auch nach einer 4-wöchigen Erholungsperiode immer noch vorhanden.

Kardiovaskuläre Effekte, wie Degeneration/Nekrose der Koronararterien und/oder Hämorrhagien, Hypertrophie/Hämorrhagie der kardialen atrioventrikulären Klappen und atriale fibrovaskuläre Proliferation wurden bei Hunden (ab dem 2-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) gesehen. Bei Mäusen wurden fokale arterielle/perivaskuläre Entzündungen in verschiedenen Geweben und bei Ratten eine erhöhte Inzidenz an hepatischer arterieller Degeneration und spontane Degeneration der Kardiomyozyten mit Entzündung (spontane Kardiomyopathie) beobachtet (ab dem 0,5-Fachen bei Ratten beziehungsweise dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition bei Mäusen). Hepatische Wirkungen, einschließlich

hepatozellulärer Nekrose und Entzündung, wurden bei Mäusen beobachtet (ab dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition). Eine bronchoalveoläre Entzündung der Lungen wurde bei einigen Hunden ab 20 mg/kg/Tag (ab dem > 9-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) beobachtet, die mit einer flachen und/oder schwerfälligen Atmung assoziiert war.

Reversible hämatologische Effekte wurden bei Hunden und Ratten nach Gabe von Dabrafenib beobachtet. In Studien bis zu 13 Wochen wurden verringerte Retikulozyten- und Erythrozytenzahlen bei Hunden und Ratten beobachtet (ab dem > 10-Fachen bzw. dem 1,4-Fachen der klinischen Exposition).

In Studien an juvenilen Ratten wurden Effekte auf das Wachstum (verkürzte Röhrenknochen), Nierentoxizitäten (tubuläre Ablagerungen, erhöhte Inzidenz von kortikalen Zysten und tubulärer Basophilie sowie reversible Anstiege der Harnstoff- und/oder Kreatinin-Konzentrationen), Toxizitäten am Hoden (Degeneration und tubuläre Dilatation) und vorzeitige Vaginalöffnung (ohne assoziierte Effekte auf die Ovariengewichte oder morphologische Veränderungen in den weiblichen Reproduktionsgeweben) beobachtet.

Dabrafenib war in einem „Neutral-Red-Uptake“ (NRU)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten in vitro phototoxisch.

Kombination mit Trametinib

In einer Studie an Hunden, in der Trametinib und Dabrafenib als Kombination über 4 Wochen gegeben wurden, wurden Anzeichen einer gastrointestinalen Toxizität und einer verringerten lymphatischen Thymus-Zellstruktur bei niedrigerer Exposition beobachtet als bei Hunden nach alleiniger Gabe von Trametinib. Ansonsten wurde ein ähnliches Toxizitätsprofil als in vergleichbaren Monotherapie-Studien beobachtet.

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

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (2). Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden (1).

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

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

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.

Nicht zutreffend. Die Kommissionsentscheidung für Dabrafenib enthält keinen Anhang IV mit den oben genannten Bedingungen (2).

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

Nicht zutreffend. Eine Unterteilung der Zielpopulation in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde nicht vorgenommen.

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.

Zu den Maßnahmen zur Risikominimierung wird auf den RMP, Version 8.3 vom 20. Februar 2017 (Part V, Risk minimization measures, Seite 118 ff.) verwiesen (3).

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 vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. (2)

Tabelle 3-25 Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Risk minimization measures)

Wichtige identifizierte Risiken für Dabrafenib (auch für Kombinationstherapie)		
Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)	Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ ersichtlich. Beschreibung im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Beschreibung im Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ der Gebrauchsinformation.	Keine.
Neue primäre Melanome	Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ ersichtlich. Beschreibung im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Beschreibung im Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ der Gebrauchsinformation.	Keine.
Nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen	Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ ersichtlich. Beschreibung im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Information zum Monitoring nicht-kutaner maligner Erkrankungen in der Gebrauchsinformation.	Keine.
Prärenales und intrinsisches	Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der	Keine.

Wichtige identifizierte Risiken für Dabrafenib (auch für Kombinationstherapie)		
Nierenversagen	Anwendung“ ersichtlich. Beschreibung im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Das Risiko eines Nierenversagens ist in der Gebrauchsinformation aufgeführt.	
Pankreatitis	Beschreibung im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation. Beschreibung im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Das Risiko einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse ist in der Gebrauchsinformation aufgeführt.	Keine.
Uveitis	Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ ersichtlich. Beschreibung von Sehstörungen im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Beschreibung von Augenproblemen im Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ der Gebrauchsinformation.	Keine.
Arzneimittel, die sensitive Substrate von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, der UDP Glucuronosyl-Transferase (UGT) und von Transportern sind. Arzneimittel, die starke Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C8 sind.	Beschreibung im Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ der Fachinformation.	
Wichtige identifizierte Risiken ausschließlich für die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib		
Neutropenie	Neutropenie wird als ADR in der Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in	Keine.

Wichtige identifizierte Risiken für Dabrafenib (auch für Kombinationstherapie)		
	der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.	
Gastrointestinale Störungen (Diarrhoe, Kolitis, Gastrointestinale Perforation)	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation von Mekinist aufgenommen. Als ADR in der Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ von Mekinist aufgeführt. Präklinische Daten zur Sicherheit in Abschnitt 5.3 der Fachinformationen von Tafinlar und Mekinist aufgenommen.	Keine.
Wichtige potentielle Risiken ausschließlich für die Dabrafenib-Monotherapie		
Nicht-spezifische kardiale Toxizität	Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.	Keine.
Testikuläre Toxizität	Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Information zum möglichen Effekt auf die Spermienzahl und Empfehlung, Möglichkeiten mit dem Arzt zu besprechen, wie die Chancen Kinder zu haben verbessert werden können, in der Gebrauchsinformation vorhanden.	Keine.
Arzneimittelwechselwirkungen (starke Induktoren von CYP3A4 und CYP2C8, den pH-Wert beeinflussende Wirkstoffe und Substrate von OATP1B1/3)	Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sind im Abschnitt 4.5 der Fachinformation aufgeführt. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Informationen über mögliche Arzneimittelwechselwirkungen sind in der Gebrauchsinformation enthalten.	Keine.
Entwicklungstoxizität	Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten. Präklinische Daten zur Sicherheit in Abschnitt 5.3 der Fachinformationen von Tafinlar und Mekinist aufgenommen. Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.	Keine.
Photosensibilisierung	Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.	Keine.
Wichtige potentielle Risiken ausschließlich für die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib		
Lungenembolie, tiefe Venenthrombose	Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ ersichtlich. Warnhinweis in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und	Keine.

Wichtige identifizierte Risiken für Dabrafenib (auch für Kombinationstherapie)		
	<p>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation von Mekinist aufgenommen.</p> <p>Verschreibungspflichtig.</p> <p>Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.</p>	
Fehlende Information ausschließlich für die Dabrafenib-Monotherapie		
<p>Anwendung bei Patienten mit verringerter kardialer Funktion oder symptomatischer Herzinsuffizienz der - Klassen II, III, oder IV</p> <p>(<i>NYHA functional classification system</i>)</p>	<p>ADR in der Fachinformation Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“</p> <p>Verschreibungspflichtig.</p> <p>Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.</p>	Keine.
<p>Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung</p>	<p>Dosierung und Art der Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Pharmakokinetische Eigenschaften in Abschnitt 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.</p> <p>Verschreibungspflichtig.</p> <p>Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.</p>	Keine.
<p>Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung</p>	<p>Dosierung und Art der Anwendung bei Leberfunktionsstörungen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Pharmakokinetische Eigenschaften in Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Verschreibungspflichtig.</p> <p>Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.</p>	Keine.
<p>Nicht-kaukasische Population</p>	<p>Verschreibungspflichtig.</p> <p>Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.</p>	Keine.
<p>Schwangerschaft und Risiken beim Stillen</p>	<p>Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind in Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Verschreibungspflichtig.</p> <p>Die Behandlung mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.</p>	Keine.
<p>Anwendung bei Patienten mit QTc-Ausgangswert ≥ 480 ms; Vorgeschichte eines akuten</p>	Keine.	Keine.

Wichtige identifizierte Risiken für Dabrafenib (auch für Kombinationstherapie)		
Koronarsyndroms (einschl. instabiler Angina), koronarer Angioplastie, Stents oder Herzrhythmusstörungen (außer Sinusarrhythmie) innerhalb der letzten 24 Wochen; und anomale Herzklappenmorphologie (mäßig anomal oder schlechter)		

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 Dabrafenib wurden der Fachinformation entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen dem Durchführungsbeschluss der Kommission über die Änderung der mit dem Beschluss C(2017)2217 erteilten Zulassung des Humanarzneimittels

Tafinlar – Dabrafenib mit Anhängen I bis III. (2) sowie dem EU Risk Management Plan für Tafinlar, Version 8.3 (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 Tafinlar. Stand: März 2017.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission über die Änderung der mit dem Beschluss C(2017)2217 erteilten Zulassung des Humanarzneimittels Tafinlar – Dabrafenib mit Anhängen I bis III. 2017
3. Novartis Pharma GmbH. EU Risk Management Plan Tafinlar, Version 8.3. 2017.