

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceritinib (Zykadia[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	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	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	87
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	96
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	98
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	112
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)	14
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)	15
Tabelle 3-3: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 2.....	25
Tabelle 3-4: Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-6: Auswertung der Krebsregister ADT/KoQK	28
Tabelle 3-7: Anteil der NSCLC-Patienten in den verschiedenen Therapielinien	29
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-15: Kostenspannen der Leistungspositionen 86512 und 86516 gemäß „Onkologie-Vereinbarung“	77
Tabelle 3-16: 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).....	80
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	87
Tabelle 3-18: Dosisanpassungen für Zykadia® und Behandlungsempfehlungen für den Fall von Nebenwirkungen	103
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung	112

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der ALK-Fusionsproteine bei NSCLC.....	13
Abbildung 3-2: Relatives Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium	16
Abbildung 3-3: Inzidenz- und Mortalitätsraten der zehn häufigsten Karzinome in Deutschland und Westeuropa.....	22
Abbildung 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland	23
Abbildung 3-5: Entwicklung der Inzidenz und Mortalität von Tumoren der Lunge (ICD- 10 C33 und C34) für Deutschland.....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADR	Adverse drug reaction
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
bpm	Schläge pro Minute
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
DILI	Drug-induced liver injury
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICD	International Classification of Diseases
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IU	International Unit
i. v.	intravenös

KIF5B	Kinesin family member 5B
KLC1	Kinesin light chain 1
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
LENS	Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC
M/I-Index	Mortalität/Inzidenz-Index
MwSt	Mehrwertsteuer
NSCLC	Non-small cell lung cancer
P-gp	P-Glykoprotein
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RMP	Risk-Management-Plan
SCLC	Small cell lung cancer
SGB	Sozialgesetzbuch
TFG	Tropomyosin-receptor kinase fused gene
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale contre le Cancer
ULN	Upper limit of normal
VerfO	Verfahrensordnung
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.

In einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 9. Februar 2017 sowie in der dazugehörigen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (Beratungsanforderung 2016-B-183):

- Crizotinib
oder
- 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 VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel
oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Nach der Einreichung des Dossiers am 20. Juni 2017 zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO hat der G-BA Novartis in einem Schreiben vom 21. Juni 2017 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse informiert. Als neue zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib bestimmt.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 20. März 2017 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, beinhaltet jedoch auch die Prüfung eines indirekten Vergleichs mit der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib und ist daher auch zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib geeignet.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Entsprechend der Zulassungsindikation ist Ceritinib (Zykadia®) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) indiziert (1). Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung wie folgt definiert (2):

- Crizotinib
oder
- 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 VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel
oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Im Rahmen der in Modul 4 dargestellten systematischen Literatur- und Registerrecherche wurde eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, in der Ceritinib mit der Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed verglichen wird, die der G-BA als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt hat. Diese Studie dient folglich als Basis für die Nutzenbewertung von Ceritinib. Weitere direkte Vergleichsstudien mit einer anderen vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Therapieoption wie z. B. Crizotinib wurden nicht identifiziert. Gemäß der Empfehlung des G-BA wurde deshalb außerdem die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib untersucht (siehe Abschnitt 4.3.2.1, Modul 4) (2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 9. Februar 2017 statt (Beratungsanforderung 2016-B-183). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ceritinib wurde dabei vom G-BA wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt festgelegt (2). Mit der Wahl der Kombinationschemotherapie aus Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed als Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung folgt Novartis im Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation zu Ceritinib sowie der Niederschrift zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (Vorgangsnummer 2016-B-183).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: Juni 2017.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-183. 2017 Mar 20.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Klassifikation

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

Histologische Klassifikation

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

Molekularpathologische Klassifikation

Neben der histopathologischen Klassifikation hat in den letzten Jahren die molekulare Charakterisierung der Tumoren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Da das Tumorwachstum häufig durch die Inhibition eines einzelnen bzw. einiger weniger Onkogene effizient blockiert werden kann, bietet die Identifizierung dieser sogenannten onkogenen Treibermutationen die

Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie (6-10). Bei circa 2-7% der NSCLC finden sich Genumlagerungen (Translokationen oder Inversionen), die das Gen für die Anaplastische Lymphomkinase (ALK) involvieren und zur Expression onkogener Fusionsproteine führen (11;12). Häufigster Fusionspartner des ALK-Gens ist dabei das EML4 (Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4)-Gen (13). Das entstehende Fusionsprotein umfasst neben der intrazellulären Kinasedomäne der ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase Teile von EML4 (Abbildung 3-1), die eine Liganden-unabhängige Oligomerisierung vermitteln und so zur konstitutiven Aktivierung der Kinasefunktion des Proteins führen. Als Folge dessen kommt es zur Dysregulation der nachgeschalteten onkogenen Signalwege, was wiederum in einer gesteigerten Zellproliferation, einer verminderten Sensitivität gegenüber proapoptotischen Signalen und schließlich in der unkontrollierten Expansion der Tumorzellen resultiert (11;13).

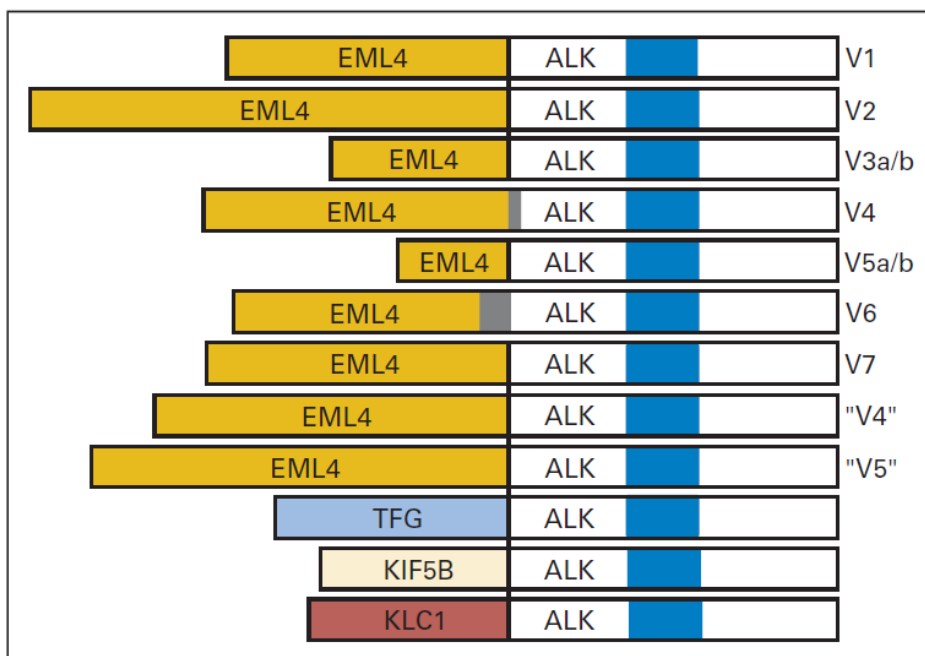


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der ALK-Fusionsproteine bei NSCLC

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

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

Stadieneinteilung: TNM-Klassifikation

Die Stadien der Erkrankung lassen sich gemäß den Empfehlungen der UICC (Union Internationale contre le Cancer) anhand der TNM-Klassifikation¹ beschreiben (19;20). Die mehrdimensionale Einteilung gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), des Lymphknotenbefalls (N-Status) und der Präsenz von Fernmetastasen (M-Status) an (Tabelle 3-1). Anhand dieser Klassifikation kann die Erkrankung grob in vier Stadien eingeteilt werden (Tabelle 3-2). Während der Tumor in den frühen Stadien (Stadium I und II) lokal auf die Lunge oder einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt ist, sind im Stadium III bereits größere Teile der Lunge oder weiter entfernt liegende Lymphknoten befallen. Eine chirurgische Resektion, die in den Stadien I und II und oft auch im Stadium IIIA noch möglich ist, kommt im Stadium IIIB gewöhnlich nicht mehr in Frage (21). Lungenkrebs mit Fernmetastasen (Stadium IV) stellt das Endstadium der Erkrankung dar und kann mit den heutigen Behandlungsmethoden nicht mehr geheilt werden (22).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (UICC 7. Auflage)

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

¹ Seit Januar 2017 ist die UICC-Stadieneinteilung gemäß der überarbeiteten 8. Auflage gültig (18). Da sowohl in der Niederschrift zum Beratungsgespräch durch den G-BA als auch im Studienbericht zu der in Modul 4 dargestellten Studie ASCEND-4 auf die 7. Auflage Bezug genommen wird, beziehen sich die Angaben in Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 sowie im Folgenden der besseren Übersichtlichkeit wegen auf die 7. Auflage.

T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina Tumorherde in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N: Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M: Metastasen	
Mx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss; Tumorherde in kontralateraler Lunge
M1b	Fernmetastasen
Quelle: Goldstraw P et al. 2007 (19)	
Abkürzungen: TNM, Tumor-Node-Metastasis; UICC, Union Internationale contre le Cancer	

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

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Metastasen
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a, T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a, b
Quelle: Goldstraw P et al. 2007 (19)			
Abkürzungen: UICC, Union Internationale contre le Cancer			

Ätiologie und Pathogenese

Grundsätzlich entstehen Tumore durch genetische Veränderungen, die zur Dysregulation zellulärer Regulationsvorgänge wie Zellteilung und Apoptose führen (23;24). Die Exposition gegenüber kanzerogenen Substanzen kann diese Veränderungen begünstigen, weshalb sie Risikofaktoren für die Entstehung des Lungenkarzinoms darstellen. Der dominierende Risikofaktor ist der Tabakrauch (21). Weitere Risikofaktoren umfassen vor allem berufsbedingte Expositionen, wie Asbestfasern, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Chrom VI-Verbindungen, Arsenverbindungen, Haloether, Quarzstaub und Nickelverbindungen. Daneben sind umweltbedingte Kanzerogene wie ionisierende Strahlung, Feinstaub und Industrie-/Verkehrsabgase für die Entstehung des Lungenkarzinoms mitverantwortlich (3;25). Eine genetische Disposition scheint insbesondere bei jüngeren Patienten von Bedeutung zu sein und könnte daher auch bei der Entstehung des ALK-positiven NSCLC eine Rolle spielen (3;14).

Prognose

Die Prognose von Patienten mit Lungenkrebs ist nach wie vor schlecht (26). Über 30% der Patienten versterben noch im Jahr der Diagnose (27), die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei nur 16-21% (28). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung (Abbildung 3-2) (29). In den fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV liegt das mediane Gesamtüberleben unter der Standardchemotherapie lediglich bei 8 bis 12 Monaten (21;30;31), nach 5 Jahren sind nur noch 4% der Patienten mit Fernmetastasen am Leben (29).

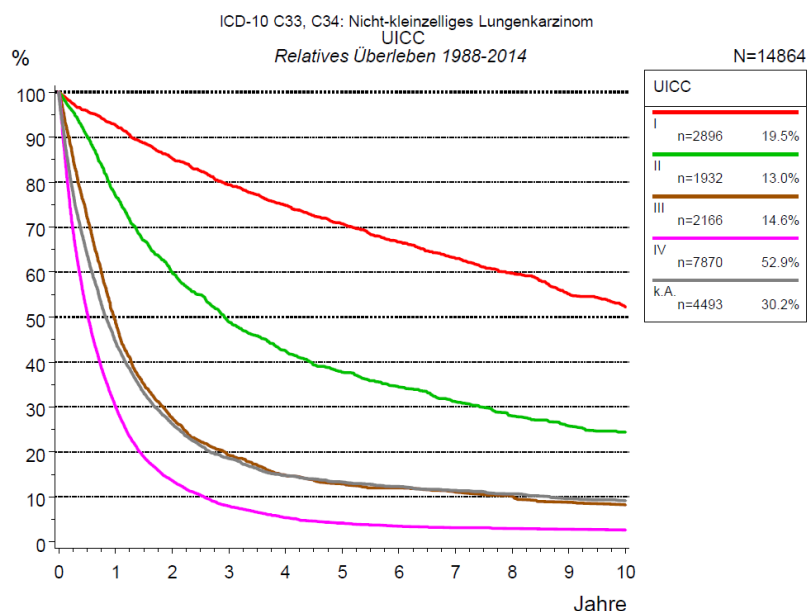


Abbildung 3-2: Relatives Überleben von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium

Quelle: Tumorregister München, 2016 (29).

Klinik

Während im Frühstadium meist keine typischen Symptome auftreten, ist die Erkrankung in den fortgeschrittenen Stadien mit einer ausgeprägten Tumorsymptomatik verbunden. Bedingt durch die lokale Tumorausbreitung kommt es zu Husten, Bluthusten, Atemnot und Thoraxschmerzen (21;32). Husten ist dabei eines der häufigsten Symptome und betrifft mit dem Fortschreiten der Erkrankung nahezu alle Patienten. Über 90% der Patienten leiden an Atemnot, einem oftmals schwerwiegenden Symptom, das häufig als bedrohlich empfunden wird und bis zur Panik führen kann (33-36). Durch die Beteiligung von nervalen und vasalen Strukturen kommen weitere Symptome hinzu, wie z. B. Heiserkeit bei Infiltration des N. recurrens, Plexusneuralgie durch Läsion des Plexus brachialis, Horner-Syndrom durch Beteiligung des Ganglion stellatum und die obere Einflusstauung durch Druck des Tumors auf die obere Hohlvene (Vena-cava-superior-Syndrom) (3;25).

Viele Patienten leiden außerdem unter unspezifischen Symptomen wie Fieber, Schwäche, Fatigue, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (21;32). Dazu kommen durch Fernmetastasen verursachte Symptome, die in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen variieren und beim Lungenkarzinom vor allem Knochen und Gehirn betreffen. So führen Knochenmetastasen oft zu erheblichen Schmerzen und Instabilitäten im betroffenen Knochen, während Hirnmetastasen schwerwiegende psychische, kognitive und neurologische Symptome wie Ausfallerscheinungen, epileptische Anfälle, Verwirrtheit, Persönlichkeitsänderungen, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen hervorrufen können (3;37-39).

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC leiden somit unter einer ausgeprägten Symptomlast, die eine ernst zu nehmende Belastung für die Patienten darstellt und zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität führt. Die Belastung der Patienten durch Krankheitssymptome ist dabei im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen beim Lungenkarzinom besonders gravierend (33;40-42). Da es sich bei der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC um eine palliative Situation handelt, in der kein kurativer Therapieanspruch mehr besteht, stellen die Linderung der Krankheitssymptomatik sowie der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zentrale Therapieziele dar.

Definition der Zielpopulation von Ceritinib

Ceritinib ist ein oraler, selektiver Inhibitor der ALK-Proteinkinase, der spezifisch Wachstum und Entwicklung von Tumoren mit onkogenen ALK-Mutationen hemmt. Gemäß Zulassungsindikation umfasst das Anwendungsgebiet für die vorliegende Nutzenbewertung erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die bislang noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben (2). Wie der G-BA in der Nieder-

schrift zum Beratungsgespräch festhält, wird für die Zielpopulation von Ceritinib davon ausgegangen, dass sich die Patienten in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV befinden (43).

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 (21;26). In den fortgeschrittenen Stadien wird die verbleibende Überlebenszeit in Monaten gemessen (44). Zugleich ist die Erkrankung in diesem Stadium mit einer ausgeprägten Symptomlast sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (33;40-42).

Therapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC

Eine Heilung ist bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Allgemeinen nicht mehr zu erwarten. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern sowie Krankheitssymptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern oder zumindest so lange wie möglich zu erhalten (3;21). Therapiestandard in der ersten Linie war bislang eine Platin-basierte Chemotherapie, unter der jedoch lediglich Ansprechraten von 15-35% sowie ein medianes progressionsfreies Überleben von 4 bis 7 Monaten erreicht werden (45). Auch in der Zweitlinienchemotherapie (meist mit Docetaxel oder Pemetrexed) sind die Behandlungsergebnisse unbefriedigend: die Ansprechraten liegen bei 10-30%, das progressionsfreie Überleben im Median bei maximal 3 bis 4,2 Monaten (45-47). Eine Kontrolle tumorbedingter Beschwerden wird unter der Chemotherapie nur in sehr begrenztem Umfang erreicht, meist kommt es innerhalb weniger Monate zu einer weiteren Verschlechterung der Krankheits-symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (48-50). Mit der Einführung der zielgerichteten Therapie mit Crizotinib konnte bei Patienten mit vorbehandeltem, ALK-positivem NSCLC gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed erstmals eine deutliche Verbesserung der Therapiresultate erreicht werden (47). Auch in der Erstlinientherapie zeigte sich Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Kombinationschemotherapie als überlegen und besitzt

mittlerweile auch eine Zulassung für diese Indikation (51;52). Trotz der guten Therapieergebnisse unter Crizotinib erleiden die meisten Patienten jedoch innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Therapie erneut einen Progress (51;53;54), das mediane progressionsfreie Überleben ist auf 7,7 Monate nach Chemotherapie-Vorbehandlung bzw. 10,9 Monate in der Erstlinientherapie beschränkt (47;51). Ursache für die Entwicklung einer solchen Therapieresistenz gegenüber Crizotinib ist häufig eine Punktmutation in der Kinasedomäne des ALK-Proteins oder eine Amplifikation des ALK-Genlokus (53;54).

Therapie von Hirnmetastasen

Eine weitere Herausforderung bei der Behandlung des ALK-positiven NSCLC ist außerdem die Therapie von Hirnmetastasen, deren Auftreten mit einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden ist. So liegt die mediane Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch bei wenigen Monaten (38;55;56). Generell ist das Lungenkarzinom durch eine hohe Inzidenz an Hirnmetastasen gekennzeichnet. Schätzungen gehen davon aus, dass circa 50% aller Patienten im Verlauf der Erkrankung intrakranielle Läsionen entwickeln (57).

Viele Chemotherapeutika wie Pemetrexed, Carboplatin und Cisplatin erreichen allerdings nur reduzierte intrakranielle Konzentrationen, da sie aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nur sehr eingeschränkt dazu in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bzw. mit Hilfe aktiver Effluxmechanismen wieder aus dem Gehirn hinaustransportiert werden (58-61). Zwar können auch Chemotherapeutika, die nicht bzw. nur eingeschränkt liquorgängig sind, eine gewisse Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen aufweisen, wenn die Blut-Hirn-Schranke funktionell aufgehoben ist, allerdings trifft dies in der Regel lediglich auf Gefäße im Bereich größerer Hirnläsionen zu (62;63). Eine Kontrolle kleinerer Tumorherde oder sogenannter Mikrometastasen kann durch einen solchen Therapieansatz dagegen meist nicht erreicht werden. Unter der Therapie mit Arzneimitteln, die nicht dazu in der Lage sind, eine intakte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, sind erste Zeichen einer Krankheitsprogression deshalb häufig im zentralen Nervensystem zu finden (63;64). Tatsächlich manifestiert sich auch eine Tumorprogression unter Crizotinib – vermutlich bedingt durch die limitierte Liquorpenetration des Moleküls (65;66) – bevorzugt im Gehirn (67-70).

Bei Vorliegen von Hirnmetastasen können neben einer systemischen Therapie auch radioonkologische Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden. Therapiestandard war dabei über viele Jahre die Bestrahlung des gesamten Neurokraniums (62). Eine solche Ganzhirnbestrahlung ist jedoch mit dem Risiko akuter und später Neurotoxizität sowie einer damit verbundenen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (71;72), insbesondere die neurokognitiven Funktionen können durch die Folgen der Ganzhirnbestrahlung stark eingeschränkt sein (73;74). Aktuell wird deshalb versucht, die Ganzhirnbestrahlung

möglichst zu vermeiden und durch lokale Therapiemodalitäten wie eine stereotaktische Radiotherapie oder chirurgische Resektion zu ersetzen, die allerdings nur bei Patienten mit einige wenigen bzw. leicht zugänglichen Metastasen eingesetzt werden können (39;62).

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem wirksamen und sicheren Medikament besteht, das die Prognose von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC weiter verbessern kann. Zentrale therapeutische Anliegen bei der Behandlung der Patienten sind dabei vor allem die Verzögerung der Resistenzentwicklung bzw. die Wirksamkeit auf Crizotinib-resistente Tumore, Kontrolle und Prävention von Hirnmetastasen sowie die Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ceritinib

Ceritinib inhibiert wie Crizotinib die ALK-Proteinkinase, zeichnet sich aber durch eine höhere Bindungsaffinität und eine verbesserte Selektivität aus (75;76). Zudem ist Ceritinib auch gegenüber den meisten Crizotinib-resistenten ALK-Mutanten aktiv (77). Dementsprechend bewirkt Ceritinib sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten hohe Remissionsraten, eine effiziente Kontrolle der belastenden Krankheitssymptome sowie eine lang anhaltende Stabilisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (78-80). Bei Crizotinib-naiven Patienten wird unter der Therapie mit Ceritinib ein medianes progressionsfreies Überleben von mehr als 16 Monaten erreicht (79;81;82). Darüber hinaus ist Ceritinib dazu in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und so auch therapeutisch relevante Konzentrationen im Liquor zu erreichen (45), was sich in der guten intrakraniellen Wirksamkeit des Medikaments widerspiegelt (78;79;83). Bereits im Mai 2015 hat die EMA (European Medicines Agency) Ceritinib eine „bedingte Zulassung“ (Conditional Marketing Authorisation) auf Grundlage der Verordnung (EG) 507/2006 für die Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC erteilt, um die bestehende Versorgungslücke zu schließen und betroffenen Patienten schnellstmöglich Zugang zu einer wirksamen Therapieoption zu ermöglichen. Nach der Zulassung für Crizotinib-vorbehandelte Patienten, steht mit Ceritinib nun auch für die Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die entscheidend dazu beitragen wird, den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

Die Mortalität bei Patienten mit Lungenkrebs ist nach wie vor hoch. So beträgt der weltweite Mortalität/Inzidenz-Index (M/I-Index = Anzahl der Lungenkrebstodesfälle/Anzahl der Neuerkrankungen) beim Lungenkarzinom 0,87, wobei sich die Mortalität parallel zur Inzidenz entwickelt (84). Auch in der Westeuropäischen Bevölkerung zeigt sich eine ähnlich hohe Mortalität im Vergleich zur Inzidenz (M/I-Index = 0,83) (Abbildung 3-3) (85). Mit insgesamt 1,59 Millionen Todesfällen stellt das Lungenkarzinom weltweit die häufigste Krebstodesursache dar. Schätzungen gehen davon aus, dass einer von fünf Krebstodesfällen dem Lungenkarzinom zuzuschreiben ist (1).

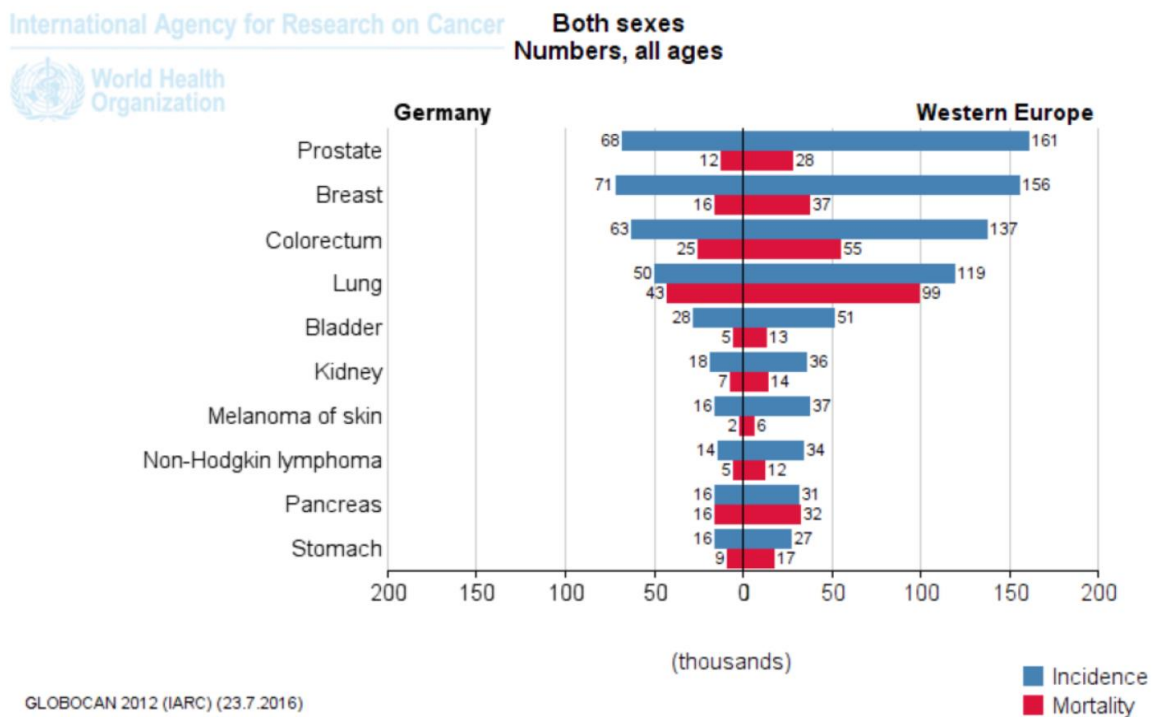


Abbildung 3-3: Inzidenz- und Mortalitätsraten der zehn häufigsten Karzinome in Deutschland und Westeuropa

Quelle: WHO, International Agency for Research on Cancer, 2012 (85).

In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 etwa 18.000 Frauen und 34.500 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34), ca. 14.800 Frauen und 29.700 Männer verstarben an der Erkrankung (Abbildung 3-4) (28). Somit ist Lungenkrebs in Deutschland mit einem Anteil von 25% weiterhin mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen (15%). Für das Jahr 2016 geht das Robert Koch-Institut von 35.000 Erkrankungsfällen bei Männern und 20.300 Fällen bei Frauen aus (28). Die 5-Jahres-Prävalenz wird für das Jahr 2012 mit 49.000 Fällen bei Männern und 29.200 Fällen bei Frauen angegeben (28).

	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		
	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren			
absolute Überlebensrate (2011–2012) ⁴	14 (12–16)	19 (14–24)	9 (7–11)	13 (9–17)		
relative Überlebensrate (2011–2012) ⁴	16 (14–19)	21 (16–26)	12 (10–15)	16 (11–22)		

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

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

Quelle: Robert Koch-Institut, 2015 (28).

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

Veränderungen hinsichtlich der Epidemiologie des Lungenkarzinoms in Deutschland sind hauptsächlich durch den geschlechtsspezifisch veränderten Tabakkonsum bedingt. Daher entwickeln sich die Morbiditäts- und Mortalitätsraten für Männer und Frauen in Deutschland derzeit eher gegenläufig. Einem Anstieg der Neuerkrankungsrate bei Frauen steht eine Stagnation der Inzidenz bei Männern gegenüber (Abbildung 3-5) (28). 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%) (86).

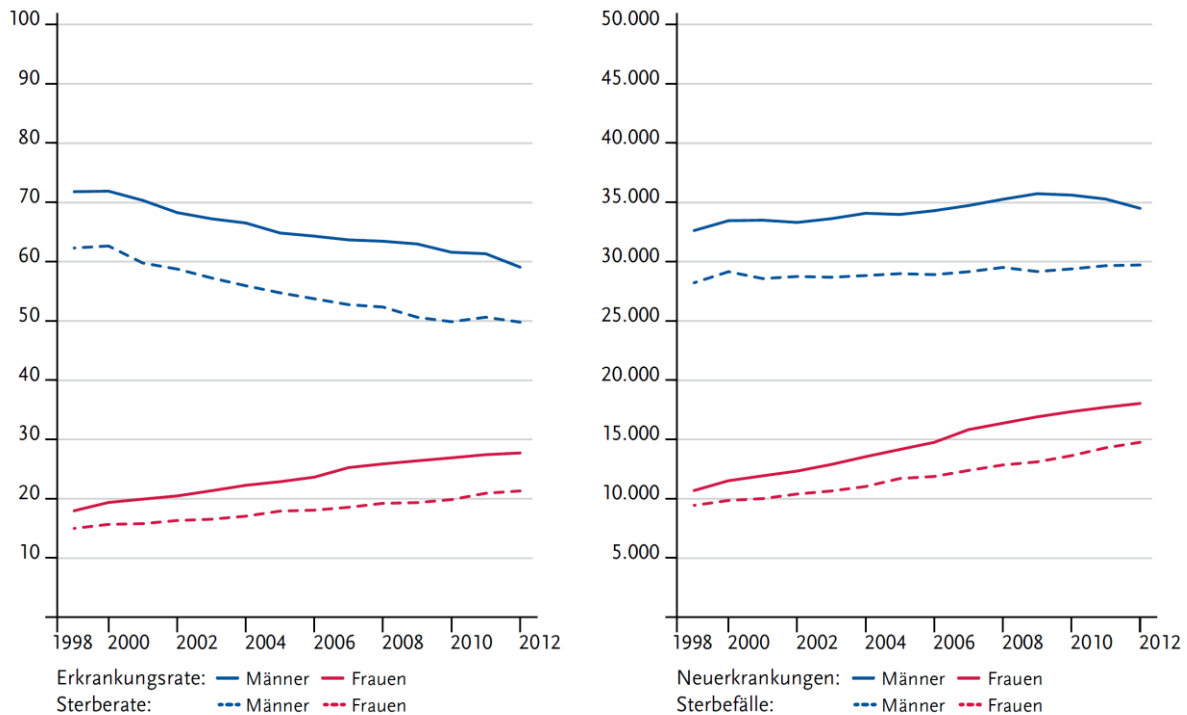


Abbildung 3-5: Entwicklung der Inzidenz und Mortalität von Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34) für Deutschland

Dargestellt sind die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten (je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach Europastandard; linke Graphik) sowie die absolute Zahl der Neuerkrankungen bzw. Sterbefälle (rechte Graphik) im zeitlichen Verlauf in Deutschland jeweils nach Geschlecht. Quelle: Robert Koch-Institut, 2015 (28).

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 (28). Die Schätzung für die Jahre 2017 – 2022 erfolgte dabei anhand der durch das Institut angegebenen rohen Erkrankungsdaten für die Jahre 2011, 2012 und der Prognose für 2016 sowie der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) (87).

Für Männer wurde eine konstante Inzidenzrate von 87,5 pro 100.000 angenommen (Fortführung der Prognose des Robert Koch-Instituts für 2016). Für Frauen wurde von einer weiteren Steigerung der Inzidenzrate ausgegangen, wobei die berichtete Steigerung von 2011 auf 2016 linear auf die Jahre 2017 – 2022 extrapoliert wurde. Wie die Ergebnisse in Tabelle 3-3 zeigen, ist nach dieser Abschätzung in Deutschland mit einem Anstieg der Inzidenz bei gleichzeitiger Verschiebung der Geschlechterverteilung zu rechnen. Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die getroffenen Annahmen die wahre Entwicklung der Inzidenzraten eventuell über- oder unterschätzen. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass Patienten mit

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

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

Jahr	Geschlecht	Bevölkerung (in 1.000)	Erkrankungsrate (pro 100.000)	Inzidenz (Neuerkrankungen)
2017	männlich	40.246	87,5	35.215
	weiblich	41.511	50,3	20.880
	gesamt	81.757		56.095
2018	männlich	40.340	87,5	35.298
	weiblich	41.540	51,5	21.393
	gesamt	81.880		56.691
2019	männlich	40.399	87,5	35.349
	weiblich	41.546	52,7	21.895
	gesamt	81.945		57.244
2020	männlich	40.423	87,5	35.370
	weiblich	41.530	53,9	22.385
	gesamt	81.953		57.755
2021	männlich	40.413	87,5	35.361
	weiblich	41.489	55,1	22.860
	gesamt	81.902		58.222
2022	männlich	40.396	87,5	35.347
	weiblich	41.445	56,3	23.334
	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 eine Zunahme der Inzidenz bei Frauen zurückzuführen ist. Für die Jahre 2011 und 2012 berichtet das Robert Koch-Institut geschlechterspezifische 5-Jahres-Prävalenzen, die in Abbildung 3-4 dargestellt sind (28). Auf Basis dieser Angaben wurde die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz bis 2022 unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerung bei Frauen sowie einer gleichbleibenden Prävalenz bei Männern kalkuliert (Tabelle 3-4). Demographische Bevölkerungsentwicklungen wurden bei dieser Schätzung nicht berücksichtigt.

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

5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms			
Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2012	49.000	29.200	78.200
2016	49.000	31.200	80.200
2017	49.000	31.700	80.700
2018	49.000	32.200	81.200
2019	49.000	32.700	81.700
2020	49.000	33.200	82.200
2021	49.000	33.700	82.700
2022	49.000	34.200	83.200

Eigene Berechnungen sind kursiv gedruckt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ceritinib	499 – 988	430 – 850

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

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

Ceritinib ist zugelassen bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven NSCLC im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium IIIB² oder IV) (2). Gemäß dieser Zulassungsindikation wurde die Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten in Tabelle 3-5 näher eingegrenzt. Ausgehend von der Gesamtzahl neuerkrankter Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland erfolgte die Berechnung dabei schrittweise unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien:

- Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC
- Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV
- Anteil der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren
- Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB oder IV) in der Erstlinientherapie

Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtzahl der Patienten mit Lungenkarzinom wurde mittels einer umfangreichen Registerauswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) bestimmt. Diese Analyse ist eine umfassende 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 (88). Aus der Präsentation lässt sich ableiten, dass der Anteil der Patienten mit NSCLC bezogen auf alle Lungenkrebsfälle bei 82,03% liegt (Tabelle 3-6). Da die genannte Quelle grundsätzlich eine hohe Repräsentativität und Verlässlichkeit besitzt, zugleich aber unklar ist, inwieweit Daten anderer deutscher Register bereits im Datensatz der ADT enthalten sind, wurden die Ergebnisse einzelner Tumorregister nicht gesondert berücksichtigt. Darüber hinaus stimmt der dargestellte Wert gut mit dem Wert von 85% überein, der sich in der internationalen Literatur sowie den aktuellen Leitlinien findet (4;25;89;90).

Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV

Der Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV lässt sich ebenfalls aus der Auswertung der Krebsregister ADT/KoQK ableiten (88). Hier findet sich ein Anteil von 58,76%

² Stadieneinteilung nach UICC, 7. Auflage

(Tabelle 3-6). Analog zur Vorgehensweise oben wurden hierbei ebenfalls keine weiteren Registerdaten herangezogen.

Tabelle 3-6: Auswertung der Krebsregister ADT/KoQK

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

Der Anteil der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren wurde bereits häufig im Rahmen klinischer Studien beschrieben und wird im Allgemeinen mit 2%-7% angegeben (12;89). Anstelle dieser eher konservativen Schätzung geht das IQWiG bei der Nutzenbewertung von Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei der Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation von einer etwas niedrigeren Obergrenze von 3,9% aus (91). Um eine einheitliche Vorgehensweise zwischen den beiden Bewertungen zu gewährleisten, wird der Berechnung auch im Rahmen der vorliegenden Bewertung die vom IQWiG herangezogene Spanne von 2,0%-3,9% zugrunde gelegt.

Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB oder IV) in der Erstlinientherapie

Um den Anteil der NSCLC-Patienten zu ermitteln, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, wurde auf aktuelle Ergebnisse der LENS (Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC)-Studie sowie Daten von Zietemann und Duell aus dem Jahr 2010 zurückgegriffen (Tabelle 3-7), die jeweils Angaben zu den Anteilen der NSCLC-Patienten in den verschiedenen Therapielinien 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 (92). Im Rahmen der Studie wurden Daten von Patienten in Deutschland, Frankreich, Spanien und Italien ausgewertet, bei denen zwischen Juli 2009 und August 2011 ein fortgeschrittenes

NSCLC diagnostiziert worden war. Patienten mit Tumoren nicht-plattenepithelialer Histologie, wie sie vorwiegend bei ALK-positiven Tumoren gefunden wird (14-17), wurden dabei gesondert dargestellt. Von den 474 Patienten in dieser Gruppe erhielten 93,7% der Patienten eine Erstlinientherapie.

Die Ergebnisse aus der LENS-Studie werden durch Ergebnisse aus der prospektiven nicht-interventionellen Studie von Zietemann und Duell an Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV in Deutschland untermauert (93). Von 439 beobachteten Patienten wurde hier bei 92,3% eine Erstlinientherapie dokumentiert.

Zusammenfassend kann der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, somit durch die Spanne von 92,3% bis 93,7% angegeben werden. Dabei wird angenommen, dass diese Werte auch auf Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC übertragen werden können.

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

Quelle	Patientenzahl (N)	Population	Anteil Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten (n, %)
LENS-Studie, 2015 (92)	474	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit nicht-plattenepithelialer Histologie	444 (93,7%)
Zietemann und Duell, 2010 (93)	439*	NSCLC im Stadium IIIB/IV	405 (92,3%)
* 519 Patienten minus 80 Patienten, die an ein anderes Zentrum überwiesen wurden. Abkürzungen: LENS, Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC; NSCLC, Non-small cell lung cancer			

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib

Auf Basis der oben dargestellten epidemiologischen Daten wurde zunächst die **Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib** kalkuliert. Für die Berechnung wurde davon ausgegangen, dass die Zahl der neuerkrankten Lungenkrebs-Patienten in Deutschland gemäß der für 2017 geschätzten Inzidenz bei 56.095 Patienten liegt (Tabelle 3-3). Bestehende Unsicherheiten in der Datenlage wurden durch die Angabe einer Spanne abgebildet.

Die **obere Grenze** der Spanne in Tabelle 3-5 ergibt sich demnach aus der Gesamtzahl der neuerkrankten Lungenkrebs-Patienten in Deutschland, dem Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC, dem Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV sowie dem jeweils

oberen Grenzwert des Anteils der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren und des Anteils der NSCLC-Patienten in der Erstlinientherapie, also 988 Personen ($56.095 \times 0,8203 \times 0,5876 \times 0,039 \times 0,937 = 988$).

Die **untere Grenze** der Spanne ergibt sich aus der Gesamtzahl der neuerkrankten Lungenkrebs-Patienten in Deutschland, dem Anteil der Lungenkrebs-Patienten mit NSCLC, dem Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV sowie dem jeweils unteren Grenzwert des Anteils der NSCLC-Patienten mit ALK-positiven Tumoren und des Anteils der NSCLC-Patienten in der Erstlinientherapie, also 499 Patienten ($56.095 \times 0,8203 \times 0,5876 \times 0,02 \times 0,923 = 499$).

Für die Berechnung der **Zahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Ceritinib** wurde von einem Anteil von 86,07% der GKV-Versicherten an der Bevölkerung ausgegangen, der auf einer Zahl von 70,73 Millionen GKV-Versicherten im Jahr 2016 (94) sowie einer Bevölkerungszahl von 82,18 Millionen Einwohnern in Deutschland (95) basiert. Daraus ergibt sich eine Spanne von 430 – 850 GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Ceritinib. Diese Schätzung stimmt gut mit den Angaben des G-BA im Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib bei der Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC aus dem Jahr 2016 überein, in dem für diese Patientenpopulation eine Spanne von 300 – 900 Patienten festgesetzt wurde (50).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Beträchtlich	430 – 850

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4 auf der Basis der Ergebnisse der ASCEND-4-Studie dargelegt, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das gesamte gemäß Zulassung definierte Patientenkollektiv. Die Anzahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Tabelle 3-8 entspricht somit der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-5.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

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

Darüber hinaus wurden die folgenden öffentlichen Quellen herangezogen:

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- (1) WHO, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Lung Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/lung-new.asp>. Zugriff am 17.05.2016.
- (2) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: Juni 2017.
- (3) Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
- (4) Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc. 2008;83(5):584-94.
- (5) National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). SEER Cancer Statistics Review 1975-2013. Cancer of the Lung and Bronchus. 2016 Apr 15.
- (6) Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32):525-31.
- (7) Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. Cancers (Basel). 2015;7(2):930-49.
- (8) Sampsonas F, Ryan D, McPhillips D, Breen DP. Molecular testing and personalized treatment of lung cancer. Curr Mol Pharmacol. 2014;7(1):22-32.
- (9) Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):175-80.

- (10) Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
- (11) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-6.
- (12) Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:828-60.
- (13) Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol.* 2013;31:1105-11.
- (14) Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27:4247-53.
- (15) Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115:1723-33.
- (16) Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol.* 2011;6(3):466-72.
- (17) Wang Y, Wang S, Xu S, Qu J, Liu B. Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion gene: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e110617.
- (18) Goldstraw P, 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.
- (19) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14.
- (20) Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593-602.
- (21) 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: April 2017.

- (22) 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.
- (23) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.
- (24) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
- (25) Herold G. Innere Medizin. Verlag Gerd Herold. 2013.
- (26) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2017. 2016 Oct 26.
- (27) 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.
- (28) 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.
- (29) 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 Sep 22.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) 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.
- (33) McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.

- (34) Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(33-34):563-71; quiz 72.
- (35) Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. Support Care Cancer. 2014;22(1):181-7.
- (36) Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. Lung Cancer. 2013;81(2):288-93.
- (37) D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(3):101-14.
- (38) Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2014;4:248.
- (39) Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. Oncology Research and Treatment. 2013;36(suppl 4)(Suppl. 4):2-6.
- (40) Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
- (41) Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. J Pain Symptom Manage. 2000;19(2):137-53.
- (42) Gillissen A, Gütz S. Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs. MMW-Fortschr. Med. Nr. 44 / 2007 (149 Jg.)
- (43) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-183. 2017 Mar 20.
- (44) El-Osta H, Shackelford R. Personalized treatment options for ALK-positive metastatic non-small-cell lung cancer: potential role for Ceritinib. Pharmacogenomics Pers Med. 2015;8:145-54.
- (45) European Medicines Agency. Assessment Report Zykadia. Procedure No.: EMA/170114/2015. 2015 Feb 26.
- (46) 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.
- (47) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368:2385-94.

- (48) 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 - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf. 2013 May 2.
- (49) Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27_Modul4A_Crizotinib.pdf. 2016 Jun 27.
- (50) 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf. 2016 Jun 16.
- (51) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
- (52) Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori. Stand: November 2016.
- (53) Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4:120ra17.
- (54) Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1472-82.
- (55) Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013;20(4):e300-6.
- (56) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30:419-25.
- (57) Gril B, Evans L, Palmieri D, Steeg PS. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies. *Eur J Cancer*. 2010;46:1204-10.
- (58) Dai H, Chen Y, Elmquist WF. Distribution of the novel antifolate pemetrexed to the brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315:222-9.
- (59) Li L, Agarwal S, Elmquist WF. Brain efflux index to investigate the influence of active efflux on brain distribution of pemetrexed and methotrexate. *Drug Metab Dispos*. 2013;41:659-67.

- (60) Sorensen JB. Pharmacokinetic evaluation of pemetrexed. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:919-28.
- (61) Pitz MW, Desai A, Grossman SA, Blakeley JO. Tissue concentration of systemically administered antineoplastic agents in human brain tumors. *J Neurooncol.* 2011;104(3):629-38.
- (62) Schmieder K, Keilholz U, Combs S. The Interdisciplinary Management of Brain Metastases. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(24):415-21.
- (63) Deeken JF, Loscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res.* 2007;13(6):1663-74.
- (64) Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:716-22.
- (65) Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011;29:e443-5.
- (66) Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):e26-7.
- (67) Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12(7):429-39.
- (68) Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e510-21.
- (69) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1011-9.
- (70) Gainor JF, Ou SH, Logan J, Borges LF, Shaw AT. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(12):1570-3.
- (71) McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S236-44.
- (72) Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):65-72.

- (73) Lee YW, Cho HJ, Lee WH, Sonntag WE. Whole brain radiation-induced cognitive impairment: pathophysiological mechanisms and therapeutic targets. *Biomol Ther (Seoul)*. 2012;20(4):357-70.
- (74) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(4):401-9.
- (75) Massarelli E, Papadimitrakopoulou V. Ceritinib for the treatment of late-stage (metastatic) non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):670-4.
- (76) Marsilje TH, Pei W, Chen B, Lu W, Uno T, Jin Y, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem*. 2013;56:5675-90.
- (77) Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4:662-73.
- (78) Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceritinib (Zykadia®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf. 2016 Sep 27.
- (79) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer. Clinical Study Report. 2016 Nov 10.
- (80) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer. Zusatzanalysen. 2017.
- (81) Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):452-63.
- (82) Felip E, Orlov S, Park K, Yu C-J, Tsai C-M, Nishio M, et al. Phase 2 study of ceritinib in ALKi-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM). *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 6).
- (83) Felip E, Crino L, Kim DW, Spigel DR, Nishio M, Mok T, et al. 141PD: Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in patients (pts) with crizotinib (CRZ) pretreated, ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain

- metastases (BM): Results from ASCEND-1 and ASCEND-2 trials. J Thorac Oncol. 2016;11(4 Suppl):S118-9.
- (84) WHO, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 - World. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Zugriff am 17.05.2016.
- (85) WHO, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 - Germany, Western Europe. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/old/bar_dev.asp?population1=75276&population2=214926&sex=0&statistic=1&number=10&window=1&grid=1&info=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0. Zugriff am 23.07.2016.
- (86) Statistisches Bundesamt. Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>. Zugriff am 17.05.2016.
- (87) Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. Zugriff am 23.07.2016.
- (88) 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.
- (89) Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher 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.
- (90) Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Drug Investig. 2010;30(4):229-41.
- (91) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 378. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf. 2016 Mar 30.
- (92) Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S, et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. Eur J Cancer. 2015;51:S641.

- (93) Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2010;68(2):273-7.
- (94) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2016. Verfügbar unter:
http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
- (95) Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. Zugriff am 25.01.2017.

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 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Kontinuierliche, orale Applikation von 750 mg/Tag (5 Kapseln)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Kontinuierliche, orale Applikation von 2 x 250 mg/Tag	365	1
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1
		Vinorelbin: 2-mal pro 21-Tage- Zyklus	Vinorelbin: 17 Zyklen	Vinorelbin: 2
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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 + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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 + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1
		Paclitaxel: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1
		Pemetrexed: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Pemetrexed: 17 Zyklen	Pemetrexed: 1
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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 + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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 + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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 + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage Zyklus	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
		Paclitaxel: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Paclitaxel: 17 Zyklen	Paclitaxel: 1
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage Zyklus	Carboplatin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1
		Pemetrexed: 1-mal pro 21-Tage- Zyklus	Pemetrexed: 17 Zyklen	Pemetrexed: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carboplatin + Nab- Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	3-mal pro 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	3
Vinorelbin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	1-mal pro 7-Tage Zyklus	52 Zyklen	1
<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> Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KOF, Körperoberfläche; NSCLC, Non-small cell lung cancer				

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

Tabelle 3-9 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapien Crizotinib, Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel sowie der Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 2) für die entsprechenden Patientengruppen aus.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Kontinuierliche, orale Applikation von 750 mg/Tag (5 Kapseln)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Kontinuierliche, orale Applikation von 500 mg/Tag (2 Kapseln)	365
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17
		Gemcitabin: 2-mal pro 21-Tage-Zyklus	Vinorelbin: 34
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17
		Gemcitabin: 2-mal pro 21-Tage-Zyklus	Gemcitabin: 34
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17
		Docetaxel: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Docetaxel: 17

Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17
		Paclitaxel: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Paclitaxel: 17
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17
		Pemetrexed: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Pemetrexed: 17
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 17
		Vinorelbin: 2-mal pro 21-Tage-Zyklus	Vinorelbin: 34
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 17
		Gemcitabin: 2-mal pro 21-Tage-Zyklus	Gemcitabin: 34
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 17
		Docetaxel: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Docetaxel: 17
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 17
		Paclitaxel: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Paclitaxel: 17
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 17
		Pemetrexed: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Pemetrexed: 17

Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 1-mal pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 17
		Nab-Paclitaxel: 3-mal pro 21-Tage-Zyklus	Nab-Paclitaxel: 52
Gemcitabin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	3-mal pro 28-Tage Zyklus	39
Vinorelbin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	1-mal pro 7-Tage-Zyklus	52
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. Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KOF, Körperoberfläche; NSCLC, Non-small cell lung cancer			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	365	750 mg täglich; 5 Kapseln pro Tag	365 DDD (1.825 Kapseln à 150 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	365	500 mg täglich; 2 Kapseln pro Tag	365 DDD (500 mg) (730 Kapseln à 250 mg)
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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)	1.700 mg – 3.400 mg; 243 – 291 DDD

Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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
		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 + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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 + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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 Durchstech-	6.120 mg; 408 DDD

			flaschen 30 mg)	
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Cisplatin: 17	Cisplatin: 75 mg/m ² KOF; 144 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 100 mg + 1 Durchstech- flasche à 50 mg)	2.550 mg; 378 DDD
		Pemetrexed: 17	Pemetrexed: 500 mg/m ² KOF; 959 mg pro Gabe (2 Durchstech- flaschen à 500 mg)	17.000 mg; 395 DDD
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 600 mg + 1 Durchstech- flasche à 150 mg + 1 Durchstech- flasche à 50 mg)	13.600 mg; 544 DDD
		Vinorelbin: 34	Vinorelbin: 25 – 30 mg/m ² KOF; 48 – 58 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 50 mg bis 1 Durchstech- flasche à 50 mg + 1 Durchstech- flasche à 10 mg)	1.700mg – 2.040 mg; 243 – 291 DDD
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 600 mg + 1 Durchstech- flasche à 150 mg + 1 Durchstech- flasche à 50 mg)	13.600 mg; 544 DDD
		Gemcitabin: 34	Gemcitabin: 1.250 mg /m ² KOF; 2.398 mg pro Gabe (2 Durchstech- flaschen à	81.600 mg; 408 DDD

			1.000 mg + 2 Durchstech- flaschen à 200 mg)	
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 600 mg + 1 Durchstech- flasche à 150 mg + 1 Durchstech- flasche à 50 mg)	13.600 mg; 544 DDD
		Docetaxel: 17	Docetaxel: 75 mg/m ² KOF; 144 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 160 mg)	2.720 mg; 423 DDD
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 600 mg + 1 Durchstech- flasche à 150 mg + 1 Durchstech- flasche à 50 mg)	13.600 mg; 544 DDD
		Paclitaxel: 17	Paclitaxel: 175 mg/m ² KOF; 336 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 300 mg + 2 Durchstech- flaschen 30 mg)	6.120 mg; 408 DDD
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Carboplatin: 17	Carboplatin: 400 mg/m ² KOF; 767 mg pro Gabe (1 Durchstech- flasche à 600 mg + 1 Durchstech- flasche à 150 mg + 1 Durchstech- flasche à 50 mg)	13.600 mg; 544 DDD
		Pemetrexed: 17	Pemetrexed: 500 mg/m ² KOF; 959 mg pro Gabe (2 Durchstech- flaschen à 500 mg)	17.000 mg; 395 DDD

Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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
Gemcitabin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie 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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie 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
DDD-Angaben wurden jeweils auf ganze Zahlen gerundet. * 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. Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; AUC, area under the curve; DDD, Defined Daily Dose; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KG, Körpergewicht; KOF, Körperoberfläche; NSCLC, Non-small cell lung cancer				

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

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgte anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel (1-13) und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr.

Es muss angenommen werden, dass die Restmenge von angebrochenen Infusionsflaschen entsorgt wird. Daher erfolgt die Berechnung des Arzneimittelverbrauchs von Infusionslösungen anhand ganzer Packungen.

Die Festlegung der definierten Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation entnommen (14). 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 der Zytostatika-Infusionslösungen beziehen sich laut Fachinformationen auf die jeweilige durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) des Patienten. Diese kann anhand der DuBois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt werden:

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

Gemäß dem Mikrozensus 2013 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland bei Männern 84,3 kg bzw. bei Frauen 68,4 kg, die gewichtete mittlere Körpergröße beträgt bei Männern 1,78 m und bei Frauen 1,65 m (15). Auf Basis dieser Werte ergibt sich für Männer eine Körperoberfläche von 2,0249 m² und für Frauen eine Körperoberfläche von 1,7536 m².

Die geschätzte Prävalenz für das Jahr 2017 geht von 49.000 Erkrankungsfällen bei Männern und 31.700 Fällen bei Frauen aus (Tabelle 3-4). Auf Basis dieser Patientenverteilung kann die durchschnittliche Körperoberfläche wie folgt kalkuliert werden:

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

Ceritinib

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Ceritinib in einer täglichen Dosierung von 750 mg (5 Kapseln à 150 mg) eingesetzt (12). Bei einer kontinuierlichen Applikation

über ein Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient daher 273,75 g oder 1.825 Kapseln.

Basierend auf einer DDD von 0,75 g (14) lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 365 DDD berechnen.

Crizotinib

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Crizotinib in einer täglichen Dosierung von 500 mg (2 Kapseln à 250 mg) eingesetzt (13). Bei einer kontinuierlichen Applikation über ein Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient daher 182,5 g oder 730 Kapseln.

Basierend auf einer DDD von 0,5 g (14) lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 365 DDD berechnen.

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 (14).

Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Vinorelbin 25 bis 30 mg/m² KOF 2-mal in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (8). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 48 bis 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 (14).

Cisplatin + Gemcitabin

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 75 bis 100 mg/m² KOF in der Kombinationstherapie mit Gemcitabin eingesetzt (1;10). Daraus ergibt sich bei einem Patienten mit durchschnittlicher KOF eine Dosierung von 144 bis 192 mg Cisplatin für eine Gabe (entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 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 + 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 (14).

Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Gemcitabin 1.250 mg/m² KOF zweimal 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 + 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 ergibt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 408 DDD (14).

Cisplatin + Docetaxel

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF in der Kombinationstherapie mit Docetaxel eingesetzt (1;6). Daraus ergibt sich bei einem Patienten mit durchschnittlicher KOF eine Dosierung von 144 mg Cisplatin für eine Gabe (entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg). Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 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 (14).

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² 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 6,43 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 423 DDD berechnen (14).

Cisplatin + Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation wird Cisplatin in einer Dosierung von 80 mg/m^2 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 (14).

Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Paclitaxel 175 mg/m^2 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 (14).

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 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg). Bei einer Anwendung an 17 Tagen pro Jahr ergibt sich daraus ein Jahresgesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 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 (14).

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 g Pemetrexed pro Jahr) berechnen. Basierend auf einer DDD von 43 mg lässt sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 395 DDD berechnen (14).

Carboplatin-Kombinationen

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Carboplatin in einer Dosierung von 400 mg/m^2 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 (14).

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

Gemäß den Angaben der Fachinformation zu Nab-Paclitaxel wird Carboplatin zur Erlangung einer AUC von $6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ dosiert und jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht (11). Zur Berechnung der Gesamtdosis wird die Formel nach Calvert herangezogen, 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:

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

720 bis 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 (14).

Entsprechend den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF 3-mal in einem 21-tägigen Behandlungszyklus (11). 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 (14).

Gemcitabin Monotherapie

Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Gemcitabin 1.000 mg/m² 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 (14).

Vinorelbin Monotherapie

Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Vinorelbin 25 bis 30 mg/m² KOF 1-mal in einem 7-tägigen Behandlungszyklus (8). Bei einer durchschnittlichen KOF ergibt sich daraus ein Verbrauch von 48 bis 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 (14).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV- Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ceritinib (Zykadia®)	5.409,26 €/Packung (150 Kapseln à 150 mg)	5.101,84 € (1,77 €*; 305,65 €†)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Crizotinib (Xalkori®)	6.087,77 €/Packung (60 Kapseln à 250 mg)	6.086,00 € (1,77 €*; 0 €†)
Cisplatin (Cisplatin Accord®)	76,26 € (1 Durchstechflasche mit 100 mg) 47,37 € (1 Durchstechflasche mit 50 mg) 17,20 € (1 Durchstechflasche mit 10 mg)	71,39 € (1,77 €*; 3,10 €†) 43,87 € (1,77 €*; 1,73 €†) 15,13 € (1,77 €*; 0,30 €†)
Carboplatin (Carboplatin Accord®)	300,51 € (1 Durchstechflasche mit 600 mg) 82,92 € (1 Durchstechflasche mit 150 mg) 34,37 € (1 Durchstechflasche mit 50 mg)	285,00 € (1,77 €*; 13,74 €†) 77,74 € (1,77 €*; 3,41 €†) 31,49 € (1,77 €*; 1,11 €†)

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
Vinorelbin (Navirel®)	152,31 € (1 Durchstechflasche mit 50 mg) 38,57 € (1 Durchstechflasche mit 10 mg)	143,83 € (1,77 €*; 6,71 €†) 35,49 € (1,77 €*; 1,31 €†)
Gemcitabin (Gemcitabin Kabi®)	132,64 € (1 Durchstechflasche mit 1.000 mg) 34,64 € (1 Durchstechflasche mit 200 mg)	125,10 € (1,77 €*; 5,77 €†) 31,75 € (1,77 €*; 1,12 €†)
Docetaxel (Docetaxel Accord®)	1.396,73 € (1 Durchstechflasche mit 160 mg)	1.329,20 € (1,77 €*; 65,76 €†)
Paclitaxel (Paclitaxel GRY®)	1.045,26 € (1 Durchstechflasche mit 300 mg) 80,00 € (1 Durchstechflasche mit 30 mg)	994,41 € (1,77 €*; 49,08 €†) 74,95 € (1,77 €*; 3,28 €†)
Pemetrexed (Alimta®)	2.533,24 € (1 Durchstechflasche mit 500 mg)	2.077,31 € (1,77 €*; 141,40 €†; 312,76 €‡)
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	415,56 € (1 Durchstechflasche mit 100 mg)	391,39 € (1,77 €*; 22,40 €†)
Lauer Taxe Stand am 18.05.2017. * 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		

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

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

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

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

- Preismoratorium nach §130a Abs. 3a SGB V
- Generika-Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V

Ceritinib

Der Apothekenabgabepreis von Ceritinib (Zykadia®) bei einer Packungsgröße von 150 Kapseln und einer Wirkstärke von 150 mg pro Kapsel beträgt am 18. Mai 2017 5.409,26 € (inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 5.101,84 € für die GKV.

Crizotinib

Der Apothekenabgabepreis von Crizotinib (Xalkori®) bei einer Packungsgröße von 60 Kapseln und einer Wirkstärke von 250 mg pro Kapsel beträgt am 18. Mai 2017 6.087,77 € (inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 6.086,00 € für die GKV.

Cisplatin

Die Apothekenabgabepreise für Cisplatin (Cisplatin Accord®) mit den Wirkstärken 10 mg, 50 mg bzw. 100 mg betragen 17,20 €, 47,37 € bzw. 76,26 € (jeweils inklusive 19% MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 18. Mai 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 18. Mai 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.

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 18. Mai 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.

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 18. Mai 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.

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 18. Mai 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.

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 18. Mai 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.

Pemetrexed

Der Apothekenabgabepreis für Pemetrexed (Alimta[®]) mit der Wirkstärke 500 mg beträgt 2.533,24 € (inklusive 19% MwSt.) gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 18. Mai 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.

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 18. Mai 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.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4

		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512)	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	Vor Behandlungsbeginn und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	16
		GPT (EBM-Ziffer 032070)	Vor Behandlungsbeginn und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	16
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	Vor Behandlungsbeginn und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	16
		Glukose (EBM-Ziffer 32057)	1-mal pro Monat	12
		Amylase (EBM-Ziffer 32072)	1-mal pro Monat	12
		Lipase (EBM-Ziffer 32073)	1-mal pro Monat	12
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung, EMB-Ziffer 13250)	1-mal pro Quartal	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4

		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512)	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	1-mal pro Quartal	4
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	In den ersten 2 Monaten 1-mal pro Woche, danach 1-mal pro Monat	18
		GPT (EBM-Ziffer 032070)	In den ersten 2 Monaten 1-mal pro Woche, danach 1-mal pro Monat	18
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	In den ersten 2 Monaten 1-mal pro Woche, danach 1-mal pro Monat	18
		Calcium (EBM-Ziffer 32082)	Zu Beginn der Therapie, danach 1-mal pro Monat	12
		Magnesium (EBM-Ziffer 32248)	Zu Beginn der Therapie, danach 1-mal pro Monat	12
		Kalium (EBM-Ziffer 32081)	Zu Beginn der Therapie, danach 1-mal pro Monat	12
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung, EMB-Ziffer 13250)	1-mal pro Quartal	4
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	1-mal pro Quartal	4

		Hilfstage 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
		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
		Hydrierung mit NaCl-Lösung (insgesamt mindestens 3 l)	1-mal pro Zyklus	17
		Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) (EBM-Ziffer 09211 oder 09212)	1-mal pro Quartal	4

Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore gemäß „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
		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
		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
Vinorelbin* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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
Gemcitabin* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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
Docetaxel* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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
Paclitaxel* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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
Pemetrexed* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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

Nab-Paclitaxel* in Kombination mit Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie 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 gemäß „Onkologie“- Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	1-mal pro Quartal	4
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	3-mal pro Zyklus	39
		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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie 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 gemäß „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
		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

* Die angegebenen GKV-Leistungen für Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed in der Kombinationstherapie mit Cis- oder Carboplatin sind additiv zu den angegebenen GKV-Leistungen für die jeweilige Platinkomponente anzusetzen.

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; EBM; Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG-PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG; Elektrokardiogramm; GOT; Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT; Glutamat-Pyruvat-Transaminase; i. v., intravenös

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

Die in Tabelle 3-13 angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden gemäß der 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 Ceritinib um erwachsene Patienten mit Lungenkarzinom. Daher sind die altersentsprechenden Behandlungspauschalen des onkologischen Facharztes (Ziffer 13491 oder Ziffer 13492) und die Zusatzpauschalen für die antiproliferative Behandlung (Ziffer 13500 und Ziffer 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 krebserkrankter Patienten („Onkologie-Vereinbarung“; Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte) abrechnen darf und abrechnet (16). Dabei fallen für die Behandlung solider Tumore die Ziffer 86512 und bei intravasaler Tumorthherapie 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 € für die Herstellung von zytostatikahaltigen Zubereitungen) (17).

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 (Ziffer 01512; angesetzt nur für Cisplatin-Kombinationen) oder
- die praxisklinische Betreuung > 2h (Ziffer 01510; angesetzt für Docetaxel) oder
- die intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (Ziffer 02101, angesetzt für alle anderen Zytostatika).

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

Ceritinib

Gemäß der Fachinformation zu Ceritinib (12) sind regelmäßig – je nach klinischer Indikation – Laboruntersuchungen durchzuführen, um die Leberfunktion zu überprüfen, Lipase und Amylaseerhöhungen zu überwachen und einen arzneimittelinduzierten Diabetes mellitus

auszuschließen. Es wird explizit in der Fachinformation angegeben, dass die Leberwerte Aspartat-Aminotransferase (AST = GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase;), Alanin-Aminotransferase (ALT = GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und Gesamt-Bilirubin vor Behandlungsbeginn, in den ersten drei Behandlungsmonaten alle zwei Wochen und danach einmal monatlich zu überprüfen sind. Daher wird davon ausgegangen, dass auch die weiteren notwendigen Laboruntersuchungen (Glukose sowie Amylase und Lipasebestimmungen) regelmäßig einmal pro Monat durchgeführt werden. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (Ziffer 12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Monat (Ziffern 32069, 32070, 32072, 32073, 32058 und 32057) für alle Patienten an, wobei die Einzelleistungspositionen 32069, 32070 und 32058 zusätzlich vor Behandlungsbeginn und in den ersten drei Behandlungsmonaten alle zwei Wochen anfallen. Ein regelmäßig durchgeführtes EKG soll eine arzneimittelinduzierte QTc-Verlängerung im Therapieverlauf ausschließen; es wird angenommen, dass diese Untersuchung zusammen mit den anderen notwendigen monatlichen Untersuchungen erfolgt. Sie fällt daher für alle Patienten zwar monatlich an, wird aber mit der internistischen Zusatzpauschale nur einmal pro Quartal abgerechnet (Ziffer 13250).

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

Crizotinib

Gemäß der Fachinformation zu Crizotinib (13) sollen die Leberwerte GOT, GPT und Gesamt-Bilirubin in den ersten beiden Behandlungsmonaten alle zwei Wochen und danach einmal monatlich zu überprüft werden. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (Ziffer 12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen (Ziffern 32069, 32070, 32058) für alle Patienten an. Ein EKG sowie regelmäßige Elektrolyt-Kontrollen (Calcium, Magnesium, Kalium) sollen eine arzneimittelinduzierte QTc-Verlängerung im Therapieverlauf ausschließen. Es wird angenommen, dass diese Untersuchungen zusammen mit den anderen notwendigen monatlichen Untersuchungen erfolgen. Das EKG fällt dann zwar monatlich an, wird aber mit der internistischen Zusatzpauschale nur einmal pro Quartal abgerechnet (Ziffer 13250). Die Kontrolle der Elektrolyte wird dagegen monatlich abgerechnet (Ziffern 32082, 32248, 32081).

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

Cisplatin

Es wird explizit in der Fachinformation angegeben (1), 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. Dementsprechend werden die Einzelleistungspositionen 32058, 32067, 32068, 32069, 32070, 32122, 32081, 32082, 32083, 32248 einmal monatlich abgerechnet. Zusätzlich wird die Grundpauschale für Laboratoriumsmedizin (Ziffer 12220) einmal pro Quartal abgerechnet.

Eine sorgfältige Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) sollte gemäß den Angaben in der Fachinformation sowohl „vor Behandlungsbeginn als auch vor jedem therapeutischen Wiederholungskurs“ erfolgen. Diese Untersuchung wird über die Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Grundpauschale (Ziffer 09211 oder 09212) abgebildet und dementsprechend einmal pro Quartal 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 (32058, 32067, 32068, 32069, 32070, 32122) (3). Zusätzlich wird die Grundpauschale für Laboratoriumsmedizin (Ziffer 12220) einmal pro Quartal abgerechnet.

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 (Ziffer 12220) einmal pro Quartal und die entsprechende Einzelleistungsposition 32122 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.

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 (Ziffer 12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen 32058, 32067, 32068, 32069, 32070, 32122 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.

Docetaxel

Gemäß den Angaben in der Fachinformation sollten vor jedem Behandlungszyklus mit Docetaxel die Leberfunktion und das Blutbild untersucht werden (6). Diese Laboruntersuchungen sind 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.

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 intravenös und Ranitidin 50 mg/Tag intravenös.

Pemetrexed

Gemäß den Angaben in der Fachinformation zu Pemetrexed (5) sind regelmäßig – je nach klinischer Indikation – Laboruntersuchungen durchzuführen, um die Leber- und Nierenfunktion zu überprüfen. Es wird gemäß den Angaben in der Fachinformation davon ausgegangen, dass die notwendigen Laboruntersuchungen, nämlich Differential-Blutbild, Kreatinin-Clea-

rance, GOT, GPT, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase (AP), regelmäßig vor jedem Behandlungszyklus erfolgen. Dementsprechend fallen die Grundpauschale für Laboruntersuchungen (Ziffer 12220) einmal pro Quartal und die entsprechenden Einzelleistungspositionen einmal pro Behandlungszyklus (32122, 32058, 32067, 32068, 32069, 32070) für alle Patienten an. Diese Leistungen sind bereits über die Angaben zu der Therapie mit Cis- oder Carboplatin angesetzt.

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

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

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

Nab-Paclitaxel

Gemäß Fachinformation werden regelmäßige Blutbildkontrollen vor jedem Behandlungszyklus empfohlen (11). Diese Laborleistungen sind bereits über die Angaben zur Therapie mit Carboplatin angesetzt.

Eine Begleitmedikation ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen.

Testung auf den ALK-Status

Gemäß der 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 ALK-Mutation als Routinediagnostik als sachgerecht angesehen

(18;19). 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 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (13491)	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 €
Praxisklinische Betreuung > 6 h (01512)	147,84 €
Behandlung solider Tumore "Onkologie-Vereinbarung" (86512)	24,36 € – 28,37 €
Zuschlag "Onkologie-Vereinbarung" (86516)	135,93 € – 255,65 €
Hilfstaxe Herstellung zytostatikahaltiger Zubereitungen	81,00 €
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 €
Glukose (32057)	0,25 €
Amylase (32072)	0,40 €

Lipase	0,40 €
Grundpauschale HNO-Arzt für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (09211)	20,85 €
Grundpauschale HNO-Arzt für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (09212)	21,59 €
EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung; 13250)	16,53 €
Mannitol-Lösung 10%	9,11 €
NaCl-Lösung (3 Liter)	13,50 € (4,50 € pro Durchstechflasche)
Folsäure täglich 0,4-1mg	0,04 € – 0,33 €
Intramuskuläre Injektion von Vitamin B12	0,67 €
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 €
EMB-Stand 2/2017 (vom 22. Mai 2017) Lauer-Taxe Stand vom 19. Mai 2017 Abkürzungen: EKG, Elektrokardiogramm; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HNO, Hals-Nasen-Ohren; i. v., intravenös	

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

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM sind dem EBM-Katalog (Stand 2/17) entnommen (20). 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 3-15).

Tabelle 3-15: 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: (21-25)		

Die GKV-relevanten Arzneimittelkosten der notwendigen Begleitmedikation wurden wie folgt berechnet (Lauer-Taxe mit Stand vom 19. Mai 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 Hydrierung 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% Fresenius Kabi; 6 Stück) wurde mit einem Apotheken-Verkaufspreis von 27,00 € für 6 Stück ermittelt. Unter Berücksichtigung der oben genannten Rabatte gemäß §130a Abs. 1 und 3b SGB V (0,00 €) und dem Pflichtrabatt der Apotheke (0,00 €) ergibt sich ein GKV-relevanter Preis von 4,50 € pro Durchstechflasche. Die Hydrierung mit 3 Litern pro Cisplatin-Gabe ergibt daher GKV-relevante Kosten in Höhe von 13,50 €.

Dexamethason

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

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

Für Dexamethason 8 mg liegt ein Festbetrag von 123,07 € inkl. 19% MwSt. für die Packungsgröße N3 (100 Tabletten) vor. Ein jährlicher Verbrauch von 102 Tabletten bei einer zweimal täglichen Gabe über 3 Tage je Behandlungszyklus und insgesamt 17 Zyklen rechtfertigt die

Abgabe einer N3-Packung. Unter Berücksichtigung des Apothekenabschlags gemäß §130 SGBV (1,77 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 121,30 €. Die 8 mg-Tablette Dexamethason kostet damit 1,21 €.

Folsäure

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

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

Diphenhydramin

Bei allen Patienten hat vor Paclitaxel-Gabe eine Prämedikation unter anderem 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 unter anderem 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 Hersteller-rabattes gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 3b (0,20 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 2,61 € pro Ampulle.

Für die Arzneimittelpreisberechnungen wurden keine Patientenzuzahlungen berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € – 295,68 €	124.596,80 € – 251.328,00 €
		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512)	97,44 € – 113,48 €	41.899,20 € – 96.458,00 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	2.528,40 € – 4.998,00 €

		GOT (EBM-Ziffer 32069)	4,00 €	1.720,00 € – 3.400,00 €
		GPT (EBM-Ziffer 032070)	4,00 €	1.720,00 € – 3.400,00 €
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	4,00 €	1.720,00 € – 3.400,00
		Glukose (EBM-Ziffer 32057)	3,00 €	1.290,00 € – 2.550,00 €
		Amylase (EBM-Ziffer 32072)	4,80 €	2064,00 € – 4080,00 €
		Lipase (EBM-Ziffer 32073)	4,80 €	2064,00 € – 4080,00 €
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung, EMB- Ziffer 13250)	66,12 €	28.431,60 € – 56.202,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € – 295,68 €	124.596,80 € – 251.328,00 €
		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“- Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512)	97,44 € – 113,48 €	41.899,20 € – 96.458,00 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	2.528,40 € – 4.998,00 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	4,50 €	1.935,00 € – 3.825,00 €
		GPT (EBM-Ziffer 032070)	4,50 €	1.935,00 € – 3.825,00 €
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	4,50 €	1.935,00 € – 3.825,00 €
		Calcium (EBM-Ziffer 32082)	3,00 €	1.290,00 € – 2.550,00 €
		Magnesium (EBM-Ziffer 32248)	16,80 €	7.224,00 € – 14.280,00 €

		Kalium (EBM-Ziffer 32081)	3,00 €	1.290,00 € – 2.550,00 €
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung, EMB- Ziffer 13250)	66,12 €	28.431,60 € – 56.202,00 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € – 295,68 €	124.596,80 € – 251.328,00 €
		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“- Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 € – 1.124,84 €	279.448,40 € – 956.114,00 €
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1.377,00 €	592.110,00 € – 1.170.450,00 €
		Praxisklinische Betreuung (EBM-Ziffer 01512)	2.513,28 €	1.080.710,40 € – 2.136.288,00 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	2.528,40 € – 4.998,00 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	20,80 €	8.944,00 € – 17.680,00 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	57,20 €	24.596,00 € – 48.620,00 €

		Calcium (EBM-Ziffer 32082)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Natrium (EBM-Ziffer 32083)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Kalium (EBM-Ziffer 32081)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Magnesium (EBM-Ziffer 32248)	72,80 €	31.304,00 € – 61.880,00 €
		Mannitol 10%	154,87 €	66594,10 € – 131.639,50 €
		Hydrierung mit NaCl-Lösung (insgesamt mindestens 3 l)	229,50 €	98.685,00 € – 195.075,00 €
		Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) (EBM-Ziffer 09211 oder 09212)	83,40 € – 86,36 €	35.862,00 € – 73.406,00 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € – 295,68 €	124.596,80 € – 251.328,00 €
		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 € – 1.124,84 €	279.448,40 € – 956.114,00 €
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1.377,00 €	592.110,00 € – 1.170.450,00 €
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	281,01 €	120.834,30 € – 238.858,50 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	2.528,40 € – 4.998,00 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	20,80 €	8.944,00 € – 17.680,00 €

		GOT (EBM-Ziffer 32069)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	13,00 €	5.590,00 € – 11.050,00 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	57,20 €	24.596,00 € – 48.620,00 €
Vinorelbin* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	2.754,00 €	1.184.220,00 € – 2.340.900,00 €
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	281,01 €	120.834,30 € – 238.858,50 €
Gemcitabin* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	2.754,00 €	1.184.220,00 € – 2.340.900,00 €
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	281,01 €	120.834,30 € – 238.858,50 €
Docetaxel* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1.377,00 €	592.110,00 € – 1.170.450,00 €
		Dexamethason 16 mg oral über 3 Tage	123,42 €	53.070,60 € – 104.907,00 €
Paclitaxel* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1.377,00 €	592.110,00 € – 1.170.450,00 €

		Dexamethason 20 mg oral	54,23 €	23.318,90 € – 46.095,50 €
		Diphenhydramin 50 mg i. v.	10,54 €	4.532,20 € – 8.959,00 €
		Ranitidin 50 mg/Tag i. v.	44,37 €	19.079,10 € – 37.714,50 €
Pemetrexed* in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	1.377,00 €	592.110,00 € – 1.170.450,00 €
		4 mg Dexamethason (2 x täglich)	78,54 €	33.772,20 € – 66.759,00 €
		Folsäure	14,60 € - 120,45 €	6.278,00 € – 102.382,50 €
		Vitamin B12-Injektion	4,02 €	1.728,60 € – 3.417,00 €
Nab-Paclitaxel* in Kombination mit Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	4.212,00 €	1.811.160,00 € – 3.580.200,00 €
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	562,02 €	241.668,60 € – 477.717,00 €
Gemcitabin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € – 295,68 €	124.596,80 € – 251.328,00 €
		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 € – 1.124,84 €	279.448,40 € – 956.114,00 €
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	3.159,00 €	1.358.370,00 € – 2.685.150,00 €

		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	644,67 €	277.208,10 € – 547.969,50 €
		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	2.528,40 € – 4.998,00 €
		Kreatinin (EBM-Ziffer 32067)	15,60 €	6.708,00 € – 13.260,00 €
		GOT (EBM-Ziffer 32069)	9,75 €	4.192,50 € – 8.287,50 €
		GPT (EBM-Ziffer 32070)	9,75 €	4.192,50 € – 8.287,50 €
		Bilirubin (EBM-Ziffer 32058)	9,75 €	4.192,50 € – 8.287,50 €
		Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	9,75 €	4.192,50 € – 8.287,50 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	42,90 €	18.447,00 € – 36.465,00 €
Vinorelbin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	Grund- und Zusatzpauschalen für die onkologische Behandlung (EBM-Ziffer 13491 oder 13492, 13500 und 13502)	289,76 € – 295,68 €	124.596,80 € – 251.328,00 €
		Behandlung solider Tumore gemäß „Onkologie“-Vereinbarung (EBM-Ziffer 86512 und 86516)	649,88 € – 1.124,84 €	279.448,40 € – 956.114,00 €
		Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen, pro Einheit (81 €)	4.212,00 €	1.811.160,00 € – 3.580.200,00 €
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika (EBM-Ziffer 02101)	859,56 €	369.610,80 € – 730.626,00 €

		Grundpauschale Laboratoriumsmedizin (EBM-Ziffer 12220)	5,88 €	2.528,40 € – 4.998,00 €
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus (EBM-Ziffer 32122)	57,20 €	24.596,00 € – 48.620,00 €
* 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. Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; EBM; Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ECOG-PS; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG; Elektrokardiogramm; GOT; Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT; Glutamat-Pyruvat-Transaminase; i. v., intravenös				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK- positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	62.556,19 € – 62.578,15 €	26.899.160,27 € – 53.191.424,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK- positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	74.541,83 € – 74.563,79 €	32.052.988,33 € – 63.379.224,33 €
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK- positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	16.465,99 € – 18.637,37 €	7.080.375,70 € – 15.841.764,50 €

Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	21.984,36 € – 23.416,92 €	9.453.274,80 € – 19.904.382,00 €
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	32.380,37 € – 33.345,09 €	13.923.559,10 € – 28.343.326,50 €
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	29.480,17 € – 30.444,89 €	12.676.473,10 € – 25.878.156,50 €
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	80.386,25 € – 81.456,82 €	34.566.087,50 € – 69.238.297,00 €
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	18.139,43 € – 20.307,85 €	7.799.954,90 € – 17.261.672,50 €
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	23.915,01 € – 24.876,77 €	10.283.454,30 € – 21.145.254,50 €
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	34.311,02 € – 35.272,78 €	14.753.738,60 € – 29.981.863,00 €
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	31.153,61 € – 32.115,37 €	13.396.052,30 € – 27.298.064,50 €
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	82.316,90 € – 83.384,51 €	35.396.267,00 € – 70.876.833,50 €
Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	54.378,69 € – 55.930,23 €	23.382.836,70 € – 47.540.695,50 €
Gemcitabin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	14.604,49 € – 15.085,37 €	6.279.930,70 € – 12.822.564,50 €
Vinorelbin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	13.553,44 € – 15.879,80 €	5.827.979,20 € – 13.497.830,00 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NSCLC, Non-small cell lung cancer			

Basierend auf den Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und den Arzneimittelkosten sollen im Folgenden die Kosten der Arzneimitteltherapie pro Jahr kalkuliert werden. Es muss angenommen werden, dass die Restmenge angebrochener Infusionsflaschen entsorgt wird.

Daher erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Zytostatika-Infusionslösungen anhand ganzer Packungen.

Ceritinib

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

Die Zusatzkosten für Ceritinib sind in Tabelle 3-16 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 483,80 € bis 505,76 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für Ceritinib somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 62.556,19 € bis 62.578,15 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Ceritinib von 26.899.160,27 € bis 53.191.424,67 € pro Jahr.

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

Crizotinib

Eine Packung Crizotinib enthält 60 Kapseln und verursacht nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die GKV Kosten von 6.086,00 €. Dies entspricht 101,43 € pro Kapsel. Da die empfohlene Tagesdosierung 500 mg beträgt, müssen pro Behandlungstag 2 Kapseln à 250 mg eingenommen werden. Ein Behandlungstag kann demnach mit Kosten von 202,87 € beziffert werden. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von 74.046,33 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Crizotinib sind in Tabelle 3-16 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 495,50 € bis 517,46 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für Crizotinib somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 74.541,83 € bis 74.563,79 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Crizotinib von 32.052.988,33 € bis 63.379.224,33 € pro Jahr.

Cisplatin + Vinorelbin

Der Cisplatin-Verbrauch bei Kombination mit Vinorelbin liegt bei 160 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg). Eine Durchstechflasche mit 10 mg bzw. 50 mg bzw. 100 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 15,13 € bzw. 43,87 € bzw. 71,39 €. Dadurch entstehen Kosten von 130,39 € pro Behandlungstag.

Der Vinorelbin-Verbrauch liegt bei 50 mg bis 60 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 1 Durchstechflasche mit 50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg). Eine Durchstechflasche mit 10 mg bzw. 50 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 35,49 € bzw. 143,83 €. Dadurch entstehen Kosten von 143,83 € bis 179,32 € pro Behandlungstag.

Cisplatin wird an 17 Behandlungstagen pro Jahr und Vinorelbin an 34 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 7.106,85 € bis 8.313,51 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Cisplatin bzw. Vinorelbin sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 5.545,37 € bis 6.029,21 € (Cisplatin) bzw. 3.813,77 € bis 4.294,65 € (Vinorelbin) pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Cisplatin-Vinorelbin-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 16.465,99 € bis 18.637,37 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 7.080.375,70 € bis 15.841.764,50 € pro Jahr.

Cisplatin + Gemcitabin

Der Cisplatin-Verbrauch bei Kombination mit Gemcitabin liegt bei 150 mg bis 200 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 2 Durchstechflaschen mit 100 mg). Eine Durchstechflasche mit 50 mg bzw. 100 mg verur-

sacht Kosten für die GKV in Höhe von 43,87 € bzw. 71,39 €. Dadurch entstehen Kosten von 115,26 € bis 142,78 € pro Behandlungstag.

Der Gemcitabin-Verbrauch liegt bei 2.400 mg pro Behandlungstag (2 Durchstechflaschen mit 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen mit 200 mg). Eine Durchstechflasche mit 200 mg bzw. 1.000 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 31,75 € bis 125,10 €. Dadurch entstehen Kosten von 313,70 € pro Behandlungstag.

Cisplatin wird an 17 Behandlungstagen pro Jahr und Gemcitabin an 34 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 12.625,22 € bis 13.093,06 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Cisplatin bzw. Gemcitabin sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 5.545,37 € bis 6.029,21 € (Cisplatin) bzw. 3.813,77 € bis 4.294,65 € (Gemcitabin) pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Cisplatin-Gemcitabin-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 21.984,36 € bis 23.416,92 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 9.453.274,80 € bis 19.904.382,00 € pro Jahr.

Cisplatin + Docetaxel

Der Cisplatin-Verbrauch bei Kombination mit Docetaxel liegt bei 150 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg). Eine Durchstechflasche mit 50 mg bzw. 100 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 43,87 € bzw. 71,39 €. Dadurch entstehen Kosten von 115,26 € pro Behandlungstag.

Der Docetaxel-Verbrauch liegt bei 160 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 160 mg). Eine Durchstechflasche mit 160 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 1.329,20 €. Dadurch entstehen Kosten von 1.329,20 € pro Behandlungstag.

Cisplatin und Docetaxel werden an 17 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 24.555,82 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Cisplatin bzw. Docetaxel sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung,

auf 5.545,37 € bis 6.029,21 € (Cisplatin) bzw. 2.279,18 € bis 2.760,06 € (Docetaxel) pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Cisplatin-Docetaxel-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 32.380,37 € bis 33.345,09 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 13.923.559,10 € bis 28.343.326,50 € pro Jahr.

Cisplatin + Paclitaxel

Der Cisplatin-Verbrauch bei Kombination mit Paclitaxel liegt bei 160 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg). Eine Durchstechflasche mit 10 mg bzw. 50 mg bzw. 100 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 15,13 € bzw. 43,87 € bzw. 71,39 €. Dadurch entstehen Kosten von 130,39 € pro Behandlungstag.

Der Paclitaxel-Verbrauch liegt bei 360 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 300 mg + 2 Durchstechflaschen mit 30 mg). Eine Durchstechflasche mit 30 mg bzw. 300 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 74,95 € bzw. 994,41 €. Dadurch entstehen Kosten von 1.144,31 € pro Behandlungstag.

Cisplatin und Paclitaxel werden an 17 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 21.669,90 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Cisplatin bzw. Paclitaxel sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 5.545,37 € bis 6.029,21 € (Cisplatin) bzw. 2.264,90 € bis 2.745,78 € (Paclitaxel) pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Cisplatin-Paclitaxel-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 29.480,17 € bis 30.444,89 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 12.676.473,10 € bis 25.878.156,50 € pro Jahr.

Cisplatin + Pemetrexed

Der Cisplatin-Verbrauch bei Kombination mit Pemetrexed liegt bei 150 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg). Eine Durchstechflasche mit 50 mg bzw. 100 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 43,87 € bzw. 71,39 €. Dadurch entstehen Kosten von 115,26 € pro Behandlungstag.

Der Pemetrexed-Verbrauch liegt bei 1.000 mg pro Behandlungstag (2 Durchstechflaschen mit 500 mg). Eine Durchstechflasche mit 500 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 2.077,31 €. Dadurch entstehen Kosten von 4.154,62 € pro Behandlungstag.

Cisplatin und Pemetrexed werden jeweils an 17 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 72.587,96 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Cisplatin bzw. Pemetrexed sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 5.545,37 € bis 6.029,21 € (Cisplatin) bzw. 2.252,92 € bis 2.839,65 € (Pemetrexed) pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Cisplatin-Pemetrexed-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 80.386,25 € bis 81.456,82 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 34.566.087,50 € bis 69.238.297,00 € pro Jahr.

Carboplatin-Kombinationen

Der Carboplatin-Verbrauch bei Kombination mit Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed liegt bei 800 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg). Eine Durchstechflasche mit 50 mg bzw. 150 mg bzw. 600 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 31,49 € bzw. 77,74 € bzw. 285,00 €. Dadurch entstehen Kosten von 394,23 € pro Behandlungstag.

Die Angaben zu den Kosten der Kombinationssubstanzen können den Angaben zu den entsprechenden Cisplatin-Kombinationstherapien entnommen werden.

Carboplatin wird an 17 Behandlungstagen verabreicht, die Anzahl der Behandlungstage für die jeweiligen Kombinationssubstanzen kann ebenfalls den obigen Angaben entnommen werden.

Die Zusatzkosten für Carboplatin sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 2.733,53 € bis 3.214,41 € pro Patient und Jahr.

Carboplatin + Vinorelbin

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Carboplatin-Vinorelbin-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 18.139,43 € bis 20.307,85 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 7.799.954,90 € bis 17.261.672,50 € pro Jahr.

Carboplatin + Gemcitabin

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Carboplatin-Gemcitabin-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 23.915,01 € bis 24.876,77 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 10.283.454,30 € bis 21.145.254,50 € pro Jahr.

Carboplatin + Docetaxel

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Carboplatin-Docetaxel-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 34.311,02 € bis 35.272,78 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 14.753.738,60 € bis 29.981.863,00 € pro Jahr.

Carboplatin + Paclitaxel

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Carboplatin-Paclitaxel-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 31.153,61 € bis 32.115,37 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 13.396.052,30 € bis 27.298.064,50 € pro Jahr.

Carboplatin + Pemetrexed

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Carboplatin-Pemetrexed-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 82.316,90 € bis 83.384,51 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 35.396.267,00 € bis 70.876.833,50 € pro Jahr.

Carboplatin + Nab-Paclitaxel

Der Carboplatin-Verbrauch bei Kombination mit Nab-Paclitaxel liegt bei 750 mg bis 850 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg bis 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 150 mg + 2 Durchstechflaschen mit 50 mg). Eine Durchstechflasche mit 50 mg bzw. 150 mg bzw. 600 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 31,49 € bzw. 77,74 € bzw. 285,00 €. Dadurch entstehen Kosten von 362,74 € bis 425,72 € pro Behandlungstag.

Der Nab-Paclitaxel-Verbrauch liegt bei 200 mg pro Behandlungstag (2 Durchstechflaschen mit 100 mg). Eine Durchstechflasche mit 100 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 391,39 €. Dadurch entstehen Kosten von 782,78 € pro Behandlungstag.

Carboplatin wird an 17 Behandlungstagen pro Jahr und Nab-Paclitaxel an 52 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 46.871,14 € bis 47.941,80 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Carboplatin bzw. Nab-Paclitaxel sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 2.733,53 € bis 3.214,41 € (Carboplatin) bzw. 4.774,02 € (Nab-Paclitaxel) pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für die Carboplatin-Nab-Paclitaxel-Kombination somit Jahrestherapiekosten von 54.378,69 € bis 55.930,23 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten von 23.382.836,70 € bis 47.540.695,50 € pro Jahr.

Gemcitabin-Monotherapie

Der Gemcitabin-Verbrauch liegt bei 2.400 mg pro Behandlungstag (2 Durchstechflaschen mit 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen mit 200 mg). Eine Durchstechflasche mit 200 mg bzw. 1.000 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 31,75 € bis 125,10 €. Dadurch entstehen Kosten von 313,70 € pro Behandlungstag.

Gemcitabin wird an 39 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 9.757,80 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Gemcitabin sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 4.846,69 € bis 5.327,57 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für Gemcitabin als Monotherapie somit Jahrestherapiekosten von 14.604,49 € bis 15.085,37 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Gemcitabin von 6.279.930,70 € bis 12.822.564,50 € pro Jahr.

Vinorelbin Monotherapie

Der Vinorelbin-Verbrauch liegt bei 50 mg bis 60 mg pro Behandlungstag (1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 1 Durchstechflasche mit 50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg). Eine Durchstechflasche mit 10 mg bzw. 50 mg verursacht Kosten für die GKV in Höhe von 35,49 € bzw. 143,83 €. Dadurch entstehen Kosten von 143,83 € bis 179,32 € pro Behandlungstag.

Vinorelbin wird an 52 Behandlungstagen pro Jahr verabreicht. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 7.479,16 € bis 9.324,64 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Vinorelbin sind in Tabelle 3-16 aufgelistet. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und der Onkologievereinbarung, auf 6.074,28 € bis 6.555,16 € pro Patient und Jahr.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich für Vinorelbin als Monotherapie somit Jahrestherapiekosten von 13.553,44 € bis 15.879,80 € pro Patient.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ceritinib liegt entsprechend den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 bei 430 – 850. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Vinorelbin von 5.827.979,20 € bis 13.497.830,00 € pro Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende

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

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed, hat Ceritinib eine überlegene Wirksamkeit bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC gezeigt, die die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens rechtfertigt (siehe Modul 4). Auch für den ALK-Inhibitor Crizotinib hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur Chemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed festgestellt (26). Somit ist davon auszugehen, dass alle Patienten der relevanten Zielgruppe, die gemäß den Bezugsgrößen in Abschnitt 3.2.3 und den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 insgesamt 430 bis 850 GKV-Patienten umfasst, eine Therapie mit Ceritinib oder Crizotinib erhalten werden. Welche Marktanteile für die beiden ALK-Inhibitoren zu erwarten sind, ist aufgrund der kurzen Zeit seit der Zulassung von Ceritinib für die Erstlinienbehandlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht feststellbar. Da Ceritinib im Gegensatz zu Crizotinib therapeutisch relevante Konzentrationen im Liquor erreicht, was sich in der guten Wirksamkeit des Medikaments gegen Hirnmetastasen widerspiegelt, ist jedoch von einem bevorzugten Einsatz von Ceritinib auszugehen.

Limitierend könnte derzeit noch die Rate der molekularbiologischen Diagnostik sein. Obwohl eine Testung auf eine ALK-Mutation bei allen Patienten im Rahmen der Erstdiagnostik empfohlen wird, ist anzunehmen, dass dies derzeit noch nicht der Versorgungsrealität entspricht (27). Marktforschungsdaten, die Novartis vorliegen, weisen auf eine Testrate von derzeit circa 52% aller NSCLC hin. Es wird angenommen, dass sich diese Situation aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit der ALK-Inhibitoren weiterhin im Wandel befindet und die molekularbiologische Diagnostik auf eine ALK-Mutation zeitnah in die Routinediagnostik integriert werden wird.

In der Fachinformation von Ceritinib ist als Kontraindikation lediglich eine „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] sonstigen Bestandteile“ angegeben (12). Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Ceritinib erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt (12).

In klinischen Studien zu Ceritinib lag die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen bei 11,1% (CLDK378A2301), 15,7% (CLDK378A2303), 10,2% (CLDK378X2101), 7,9% (CLDK378A2201) und 7,3% (CLDK378A2203) (28-30).

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

Es wird erwartet, dass alle Patienten der gemäß Zulassung relevanten Zielgruppe eine Therapie mit einem der beiden ALK-Inhibitoren Ceritinib oder Crizotinib erhalten. Wie bereits erwähnt, sind die derzeitigen Marktanteile für die beiden Medikamente aufgrund der kurzen Zeit seit der Zulassung von Ceritinib für die Erstlinienbehandlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht feststellbar. Auch eine Abschätzung möglicher zukünftiger Veränderungen dieser Anteile und damit der Jahrestherapiekosten ist deshalb derzeit noch nicht möglich.

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 entsprechenden Fachinformationen zu Ceritinib sowie der vom G-BA-definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien ermittelt.

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); Stand 2017.
- Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Taxe mit dem Informationsstand 19. Mai 2017.
- Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5).

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

- EMB Stand 2017/2, erstellt am 22.05.2017: <http://www.kbv.de/tools/ebm/>
- http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf, abgerufen am 24.05.2017
- https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf, abgerufen am 24.05.2017

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: April 2015.
- (2) Medac. Fachinformation Cisplatin medac. Stand: Januar 2014.
- (3) TEVA GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY®. Stand: Juni 2016.
- (4) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Carboplatin Hospira. Stand: Juni 2016.
- (5) Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Januar 2017.
- (6) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Hospira. Stand: Juni 2016.

- (7) Onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis. Stand: Dezember 2016.
- (8) Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarelbin. Stand: Oktober 2013.
- (9) Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi. Stand: März 2015.
- (10) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Gemcitabin Hospira. Stand: Juni 2016.
- (11) Celgene. Fachinformation Abraxane. Stand: November 2016.
- (12) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: Juni 2017.
- (13) Pfizer Limited. Fachinformation Xalkori. Stand: November 2016.
- (14) Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche deutsche Fassung von 2017.
- (15) 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.
- (16) GKV-Spitzenverband und die Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2017.
- (17) GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01. September 2014.
- (18) 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.
- (19) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 378. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf. 2016 Mar 30.
- (20) Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 02/2017.
- (21) Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein. Vereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag). 2014.
- (22) Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen. Stand: 10.10.2016.

- (23) Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. KV-eigene Leistungen und andere Kennzeichnungsleistungen. Stand: 3. Quartal 2014.
- (24) Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 BMV). 2010.
- (25) 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.
- (26) 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf. 2016 Jun 16.
- (27) Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:828-60.
- (28) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2303: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib. Clinical Study Report. 2016 Sep 1.
- (29) Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ceritinib (Zykadia®). Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-879/2015-06-24_Modul4A_Ceritinib.pdf. 2015 Jun 29.
- (30) Novartis Pharma GmbH. CLDK378A2301: A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer. Clinical Study Report. 2016 Nov 10.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

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

Die Behandlung mit Ceritinib sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Einleitung der Therapie mit Zykadia nachgewiesen sein. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

Dosierung

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

Dosismodifikation bei Auftreten von Nebenwirkungen

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

Bei Patienten, die 300 mg täglich nicht vertragen, sollte Ceritinib abgesetzt werden. Ungefähr 62,2% der Patienten, die die Behandlung mit der empfohlenen Dosierung von 750 mg begonnen haben, benötigten aufgrund von Nebenwirkungen mindestens eine Dosisanpassung. Im Median betrug die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion circa 7 Wochen.

Tabelle 3-18 enthält eine Zusammenfassung der Empfehlungen für den Fall einer Dosisunterbrechung, einer Dosisreduktion oder einer Beendigung der Therapie bei ausgewählten Nebenwirkungen.

Tabelle 3-18: Dosisanpassungen für Zykadia® und Behandlungsempfehlungen für den Fall von Nebenwirkungen

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

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

Diagnostik und Begleitmedikation bei Auftreten von Nebenwirkungen

Schwere oder persistierende gastrointestinale Toxizität

In klinischen Studien mit Ceritinib wurden Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sehr häufig berichtet; 12,5% der Patienten waren von derartigen Ereignissen mit dem Schweregrad 3 bis 4 betroffen. Die Patienten sollten überwacht und, in Abhängigkeit von der klinischen Indikation, entsprechend der Standardversorgung einschließlich Antidiarrhoika, Antiemetika oder Flüssigkeitssubstitution behandelt werden. Falls erforderlich, ist die Behandlung zu unterbrechen oder die Dosis zu reduzieren.

Hepatotoxizität

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

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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

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

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

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

Bradykardie

Asymptomatische Bradykardien wurden bei 21 von 925 Patienten (2,3%), die in klinischen Studien mit Ceritinib behandelt wurden, beobachtet.

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

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

Hyperglykämie

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

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

Lipase- und/oder Amylaseerhöhungen

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

Wechselwirkungen von Ceritinib mit anderen Arzneimitteln und weitere

Wechselwirkungen

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Ceritinib

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

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

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

tal, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Bei gleichzeitiger Anwendung mit P-gp-Induktoren ist Vorsicht geboten.

Ceritinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf und wird *in vitro* mit steigendem pH-Wert schlecht löslich. Magensäure reduzierende Wirkstoffe (z. B. Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptorantagonisten, Antazida) können die Löslichkeit von Ceritinib beeinflussen und seine Bioverfügbarkeit reduzieren. Die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 750 mg Ceritinib mit einem Protonenpumpenhemmer (Esomeprazol) 40 mg täglich über 6 Tage hinweg bei gesunden, nüchternen Probanden reduzierte die AUC von Ceritinib um 76% und die C_{max} um 79%. Es wurde keine spezielle Studie zur Untersuchung der Auswirkung von Magensäure reduzierenden Wirkstoffen auf die Bioverfügbarkeit von Ceritinib im Steady-State durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern ist Vorsicht geboten, da die Ceritinib-Exposition verringert sein könnte. Es gibt keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von H₂-Blockern oder Antazida. Jedoch ist das Risiko einer klinisch relevanten Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ceritinib bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise geringer, wenn H₂-Blocker 10 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Ceritinib-Dosis und wenn Antazida 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Ceritinib-Dosis angewendet werden.

Einfluss von Ceritinib auf andere Arzneimittel

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

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

Basierend auf *In-vitro*-Daten kann man davon ausgehen, dass Ceritinib in klinisch relevanten Konzentrationen das intestinale P-gp und BCRP hemmt. Deshalb kann Ceritinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die durch diese Proteine trans-

portiert werden, erhöhen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin, Topotecan, Sulfasalazin) und P-gp-Substraten (Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin). Nebenwirkungen sind genau zu beobachten.

Wechselwirkungen mit Lebensmitteln

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

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

Spezielle Patientengruppen

Schwangere

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

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

Anwendung von Ceritinib während der Stillzeit

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

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

Anwendung von Ceritinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

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

Anwendung von Ceritinib bei älteren Menschen

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind den Anhängen I-III des Durchführungsbeschlusses C(2017)4489 der Kommission über die Änderung der Zulassung des Humanarzneimittels Zykadia entnommen (2).

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Allen spezifischen Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung wurde nachgekommen. Damit erfolgt eine Umwandlung der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ in eine endgültige Zulassung (3).

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem RMP Version 10.0 vom 17. Mai 2017 entnommen (Seite 119ff.) und in Tabelle 3-19 dargestellt (4).

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hepatotoxizität	Empfehlungen zur Anpassung der Dosis sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ ersichtlich. Eine Beschreibung der Häufigkeit und Schwere der Ereignisse sowie Richtlinien zur Überwachung der Leberlabortests (einschließlich ALT, AST und Gesamt-Bilirubin) vor und nach dem Beginn der Behandlung werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bereitgestellt. Abnormale Leberfunktionstests (einschließlich abnormale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie), Lebertoxizität (einschließlich DILI, cholestatische Hepatitis, Leberzellschädigung, Lebertoxizität) und Abweichungen von Leber-Laborwerten (einschließlich erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhte Gammaglutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Transaminasen, erhöhte Leberenzyme, abnormer Leberfunktionstest) werden als ADRs in der	Keine

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

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

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

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

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

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

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Ceritinib wurden der Fachinformation zu Ceritinib entnommen (1). Weitere Angaben entstammen dem Durchführungsbeschluss C(2017)4489 der Kommission über die Änderung der Zulassung des Humanarzneimittels Zykadia mit Anhängen I-III (2) sowie dem Risk Management Plan (4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- (1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zykadia. Stand: Juni 2017.
- (2) Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss C(2017)4489 der Kommission über die Änderung der Zulassung des Humanarzneimittels Zykadia - Ceritinib mit den Anhängen I - III. 2017 Jun 23.
- (3) European Medicines Agency. Summary of opinion - Zykadia. Procedure No.: EMA/CHMP/313473/2017. 2017 May 18.
- (4) Novartis Pharma GmbH. EU Safety Risk Management Plan (RMP) Ceritinib. 2017 May 17.