Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lorlatinib (Lorviqua®)

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

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

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Гabellenv	erzeichnis	2
Abbildung	gsverzeichnis	4
Abkürzur	ngsverzeichnis	5
3 Mod	lul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Be	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4	Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Aı	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	40
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	47
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2	51
3.3 Ko	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	62
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	62
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	72
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßi	gen
	Vergleichstherapie	85
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	125
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	127
3.3.8	Referenzliste für den Abschnitt 3.3	129
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.1	Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	144
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Eins	atz
	des Arzneimittels	145
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	145
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	149
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.	150

Tabellenverzeichnis

Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation, Gegenüberstellung der 7. und 8. Auflage
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des NSCLC nach UICC 7 und UICC 8
Tabelle 3-4: Performance Status – Ausprägungen und deren Beschreibung
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34) gemäß Altersgruppen und Geschlecht aus den Jahren 2012, 2013 und 2014
Tabelle 3-6: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34)
Tabelle 3-7: Beobachtetes und relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum $1998-2016$ (N = 13.783)
Tabelle 3-8: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 2A G1-L1-W2015
Tabelle 3-9: Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Tabelle 3-11: Tabellarische Übersicht über die Herleitung der Zielpopulation44
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)47
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels91
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 100
Tabelle 3-20: Natriumchlorid als Begleitmedikation für die Kombinationstherapie mit Cisplatin
Tabelle 3-21: Mannitol als Begleitmedikation für die Kombinationstherapie mit Cisplatin: 102
Tabelle 3-22: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel
Tabelle 3-23: Dimenhydrinat als Begleitmedikation für Paclitaxel

Tabelle 3-24: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel	. 104
Tabelle 3-25: Dexamethason als Begleitmedikation für Pemetrexed	. 104
Tabelle 3-26: Folsäure als Begleitmedikation für Pemetrexed	. 105
Tabelle 3-27: Vitamin B12 als Begleitmedikation für Pemetrexed	. 106
Tabelle 3-28: 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)	. 107
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	. 114
Tabelle 3-30: Allgemeine empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen für Lorviqua®	. 133
Tabelle 3-31: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	. 134
Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte	. 145
Tabelle 3-33: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	. 146
Tabelle 3-34: Geplante und laufende Wirksamkeitsstudien nach Zulassung, welche Bedingung für die Zulassung oder andere spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) sind	. 146
Tabelle 3-35: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung	

Abbildungsverzeichnis

S	eite
Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für das NSCLC	16
Abbildung 2: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach Diagnosezeitraum	21
Abbildung 3: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC	22
Abbildung 4: NSCLC nach Histologie und Mutationen	23
Abbildung 5: Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)	24
Abbildung 6: Aktivität der verschiedenen ALK-TKIs bei aus Tumorgewebe gewonnenen Zellen mit speziellen Resistenzmutationen	29
Abbildung 7: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD- 10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2014/ 2015	34
Abbildung 8: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33 – 34) in Deutschland, 2013 – 2014	35
Abbildung 9: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD- 10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2014/ 2015	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung					
Abs.	Absatz					
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren					
AJCC	American Joint Committee on Cancer					
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase)					
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung					
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers					
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem					
ATP	Adenosintriphosphat					
AVP	Apothekenverkaufspreis					
beob.	beobachtet					
BSC	Best-Supportive-Care					
BRSK	Bronchoskopie					
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease)					
СТ	Computertomographie					
CR	Komplette Remission (Complete remission)					
DDD	Defined daily dose					
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab					
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group					
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (Epidermal growth factor receptor)					
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase					
EPAR	European public assessment report					
ERK	Extracellular-signal-regulated kinase					
G	Körpergewicht					
G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss						
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung					
Н	Körpergröße					
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German</i>					

Abkürzung	Bedeutung				
	Modification				
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen				
IU	International unit				
KOF	Körperoberfläche				
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister				
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog				
LENS	Leading the evaluation of non-squamous and squamous				
M	(Fern-)Metastasen				
N	Lymphknoten(-status)				
NaCl	Natriumchlorid				
NCCN	National Comprehensive Cancer Network				
NIS	Nicht-Interventionelle Studie				
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)				
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssell				
PD-1	Programmed cell death protein 1				
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1				
PET	Positronen-Emissions-Tomographie				
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)				
PLC	Phospholipase C				
PR	Partielle Remission				
PS	Performance Status				
PZN	Pharmazentralnummer				
Ras	Rat Sarcoma (Protoonkogen)				
rel.	relativ				
RKI	Robert Koch-Institut				
ROS1	ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase				
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung				
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small cell lung cancer)				
SEER	Surveillance, epidemiology, and end results programm				
SGB	Sozialgesetzbuch				
Т	Tumor(-ausdehnung)				

Abkürzung	Bedeutung			
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor			
TRM	Tumorregister München			
UICC	Union Internationale Contre le Cancer			
VATS	Video-assisted thoracoscopic surgery			
V-KI-RAS2	Kirsten rat sarcoma viral oncogen homolog			
WHO	World Health Organisation			
ZNS	Zentrales Nervensystem			
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das Anwendungsgebiet von Lorlatinib als Monotherapie zur Behandlung von Patienten Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, "erwachsenen mit fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI" (1),

die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

- a) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt:
 - Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien.
- b) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt:
 - Best-Supportive-Care.

Als Chemotherapien für Subpopulation a) kommen folgende Wirkstoffe / Kombinationen in Frage:

- Cisplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel oder Vinorelbin
- Carboplatin (analog Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) in Kombination mit Docetaxel. Paclitaxel oder Vinorelbin
- Monotherapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin

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 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 mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV wurde seitens der Pfizer Pharma GmbH in Anspruch genommen und fand am 23. August 2018 mit der Vorgangsnummer 2018-B-135 in der Geschäftsstelle des G-BA statt.

Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam der G-BA zu folgendem Ergebnis, welches er mit Schreiben vom 21. September 2018 an die Pfizer Pharma GmbH in der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch übermittelte: (2)

"Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lorlatinib als Monotherapie zur Behandlung von anaplastischem Lymphomkinase erwachsenen Patienten mit (ALK) positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist unter ALK TKI-Therapie der zweiten Generation oder Crizotinib und mindestens einem weiteren ALK-Inhibitor für fortgeschrittene Krankheiten, ist:

- a) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt:
 - Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib sowie von Kombinations- oder Mono-Chemotherapien.
- b) Für Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt:
 - Best-Supportive-Care."

Die Pfizer Pharma GmbH stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

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.

Da im vorliegenden Dossier keine Abweichung von der durch den G-BA bestimmten ZVT im Zuge des Beratungsgespräches am 23. August 2018 (Beratungsanforderung: 2018-B-135) durch die Pfizer Pharma GmbH erfolgt, war zusätzlich zur Beratungsanfrage und zur Niederschrift des Beratungsgesprächs keine gesonderte Recherche weiterer Informationen erforderlich. (2)

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. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 05.2019]. 2019.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-135 Lorlatinib zur Behandlung ALK positiven Nicht-Kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 21.09.2018. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Einführung

Bei Patienten mit Lungenkarzinomen wird histologisch, aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen, zunächst zwischen kleinzelligem (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC; 10 %–15 %) und nicht-kleinzelligem (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC; 80 %–85 %) Lungenkarzinom unterschieden. Das NSCLC wird in die histologischen Subentitäten Adenokarzinome (30–50 %), Plattenepithelkarzinome (30 %), großzellige Karzinome (10 %) und weitere Subtypen (10 %) gruppiert. (1, 2)

Nachfolgend wird das Krankheitsbild anhand epidemiologischer und klinischer Merkmale sowie Diagnose und Therapie beschrieben. Dabei wird, primär basierend auf der aktuellen deutschen S3-Leitlinie, die essentielle Bedeutung der onkogenen Treibermutationen für spezifische, therapeutisch abzugrenzende Patientenpopulationen des NSCLCs dargestellt. (3, 1)

Häufigkeit

Krebsneuerkrankungen der Lunge lagen in Deutschland Jahr 2014 34.500 Neuerkrankungen bei Männern an 2. Stelle und mit 19.300 bei Frauen an 3. Stelle aller Krebsneuerkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter war mit 70 Jahren bei Männern und 69 Jahren bei Frauen nahezu gleich, die höchste Neuerkrankungsrate zeigte sich bei Männern in der Altersgruppe von 80-84 Jahren und bei Frauen zwischen 70-74 Jahren. Im Jahr 2014 verstarben 29.560 Männer und 15.524 Frauen an einem Lungenkarzinom. Mit rund 24 % ist die Lunge damit die Tumorlokalisation mit den häufigsten Krebssterbefällen bei Männern und die zweithäufigste (15 %) bei Frauen. Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms wird über die Jahre 2010 bis 2014 mit 49.900 Männern und 32.100 Frauen angegeben. Für 2018 sind nach Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI) in Deutschland 33.700 Neuerkrankungen der Lunge bei Männern und 22.000 bei Frauen zu erwarten. (4)

Risikofaktoren

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms gilt Tabakrauch. Etwa neun von zehn Erkrankungen bei Männern und sechs von zehn Erkrankungen bei Frauen können auf aktives Rauchen zurückgeführt werden. (4) Aus einer Untersuchung über 6 europäische Länder zeigt sich gegenüber lebenslangen Nichtrauchern, für Raucher bzw. Raucherinnen ein 24-fach bzw. 8,7-fach erhöhtes Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken. (5)

Neben dem Tabakkonsum werden weitere Risikofaktoren genannt: So könnten z. B. bei etwa 10 % der Patienten Kanzerogene im beruflichen (Arsen, Chromate, Asbest) oder häuslichen Umfeld (Asbest, Radon) ursächlich für die Lungenkrebsentstehung sein. (6) Ein Einfluss z. B. der allgemeinen Luftverunreinigung durch partikulären Feinstaub wird ebenso angenommen wie ein Einfluss genetischer Faktoren. (4)

Klinische Symptomatik

Insgesamt zeigen über 90 % der Patienten mit Lungenkarzinom bei Diagnose initiale Krankheitssymptome. Im Frühstadium ist das Lungenkarzinom aufgrund der respiratorischen Lungen Reserven und der geringen Schmerzinnervation Schmerzempfindlichkeit des Lungengewebes) in der Regel noch asymptomatisch bzw. durch unspezifische Symptome wie z.B. Husten, Gewichtsverlust oder Luftnot gekennzeichnet; Husten und Luftnot sind auch bei chronischem Nikotinabusus weit verbreitet. (3, 7) In späteren Stadien werden, neben den weiter bestehenden Initialsymptomen, meist Dyspnoe oder Brustschmerzen genannt. (8, 9) Die krankheitsspezifischen Symptome im Zusammenhang mit dem Lungenkarzinom stellen für die betroffenen Patienten eine hohe Belastung und Einschränkung in ihrer Lebensführung dar. (10, 11) Die Symptome Dyspnoe und Schmerzen werden von Patienten als besonders intensiv und belastend bewertet. (12)

Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen bei Lungenkarzinom

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8 – 75 %
Gewichtsverlust	0 – 68 %
Luftnot	3 – 60 %
Brustschmerzen	20 – 49 %
Hämoptyse	6 – 35 %
Knochenschmerzen	6 – 25 %
Fingerendteilveränderung (Clubbing)	0 – 20 %
Fieber	0 – 20 %
Schwächegefühl	0 – 10 %
Quelle: (3)	

Das Auftreten einer Dyspnoe ist unmittelbar mit der Angst vor dem Erstickungstod verbunden und meist multikausal begründet. Neben der unmittelbaren tumorbedingten Atemwegsobstruktion bzw. der Tumorgröße tragen auch indirekt mit dem Lungenkarzinom verbundene Auslöser, wie z. B. Kachexie oder Anämie zum Auftreten einer Atemnot bei. Behandlungsbedingte Toxizitäten oder bestehende weitere Erkrankungen, wie z. B. Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) können ebenfalls für das Auftreten oder die Verschlechterung einer Dyspnoe verantwortlich sein. (3, 12)

Lungenkrebsbedingte Schmerzen hängen von der Lage des Primärtumors, seiner lokoregionären Ausdehnung und der Metastasierung ab. Beispielsweise können infolge Skelettund Hirnmetastasen Kopf-, Rücken- oder abdominale Schmerzen auftreten. Grundsätzlich
muss die Ursache der Schmerzen nicht (unmittelbar) auf den Tumor zurückzuführen sein:
Schmerzen können auch sekundär zum peripheren Wachstum des Primärtumors auftreten – so
kann z. B. eine Tumorinvasion in die Pleura bzw. Brustwand zu Thorax- oder
Brustwandschmerzen führen – oder tumorunabhängig von koexistierenden Krankheiten (z. B.
Osteoarthritis) abgeleitet sein. In einigen Fällen tritt ein viszeraler Schmerz auf, der,
unabhängig von der lokalen Invasion des Tumors, infolge mechanischer Reize (z. B. Druck)
durch die mit dem Tumorwachstum einhergehende Raumforderung entsteht und sich als
unspezifischer Brustschmerz im Bereich des tumorseitigen Thorax manifestiert. (3, 13, 12)

Im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung nimmt die Prävalenz von Symptomen weiter zu. Rund 74 % der Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium berichten über Schmerzen, bei 7 % der Patienten werden diese als unerträglich empfunden. (13) Die beim Lungenkarzinom besonders häufig auftretenden Knochen- und Hirnmetastasen können sich in Knochenschmerzen, Frakturen oder neurologischen Auffälligkeiten äußern. (14) In diesem Stadium ist die Lebensqualität der meisten Patienten durch die schwerwiegenden Krankheitssymptome bereits erheblich beeinträchtigt. (15) Neben individuell auf den Patienten abgestimmten supportiven Maßnahmen zur Verbesserung oder zumindest Erhaltung der Lebensqualität, ist das primäre Ziel einer Tumortherapie im Stadium IIIB/ IV daher neben der Verlängerung der Überlebenszeit stets die Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität. (3)

Diagnostik und Diagnosesicherung

In der deutschen S3-Leitlinie werden folgende Maßnahmen als Basisdiagnostik angegeben:

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- Röntgenaufnahme und Spiral-CT des Thorax
- Bronchoskopie
- Sonographie des Abdomens (3)

Die klinische Präsentation des Patienten, d. h. das Vorliegen einer entsprechenden Symptomatik, seine Familienanamnese, seine Rauchgewohnheiten und ein auffälliger Befund aus einer Röntgenaufnahme des Thorax sind die wesentlichen Größen, die den Anfangsverdacht auf ein Lungenkarzinom begründen. Dabei rechtfertigt ein negativer Befund aus der Thoraxübersicht keinen Ausschluss eines Lungenkarzinoms; besteht ein negativer Befund trotz klinischer Symptomatik, soll eine weitergehende Diagnostik erfolgen. radiologische Wichtigste Maßnahme in der weiteren Abklärung ist eine Computertomographie (CT) des Thorax mit Kontrastmittel mit anschließender Bronchoskopie zur histologischen Probengewinnung. (3, 9, 2)

Das folgende Flussdiagramm zeigt den vorgeschlagenen Diagnosealgorithmus für das NSCLC entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie "Lungenkarzinom". (3)

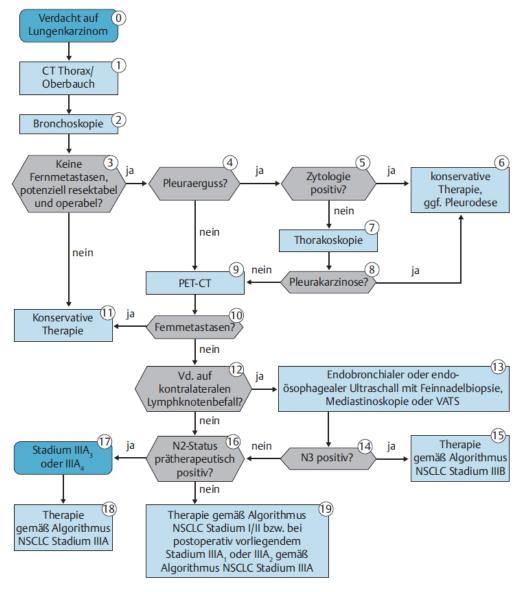


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus für das NSCLC

* IIIA1-4 entsprechend Robinson-Klassifikation

Quelle: (16)

Stadieneinteilung der Erkrankung – TNM-Klassifikation

Zur Systematisierung der Patienten bei Erstdiagnose sowie zur Einleitung der entsprechenden Therapie – und damit auch zur Qualitätssicherung im Sinne der Orientierungsfunktion für die Behandler und der Leitlinienkonformität der Therapie – erfolgt ein sog. *Staging*. Die aktuelle S3-Leitlinie sieht die Option eines Verzichts auf ein systematisches *Staging* lediglich für Patienten vor, welche z. B. aufgrund ihrer Erkrankung (z. B. schlechter Allgemeinzustand) nur noch supportiv-palliativ behandelt werden. (3)

Die für das *Staging* verwendete TNM-Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) / *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) Systems liegt in der 8. Auflage vor und gliedert die Krankheitsstadien anhand der Tumorausdehnung (T), des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen (engl. "*nodes*"; N) und des Vorhandenseins von (Fern-)Metastasen (M). Ergänzend wird der 8. Auflage in Tabelle 3-2 und

Tabelle 3-3 die ebenso noch gebräuchliche Version 7 gegenübergestellt.

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation, Gegenüberstellung der 7. und 8. Auflage

		TNM Klassifikation 7. Auflage	TNM Klassifikation 8. Auflage			
	Tx	Beurteilung Primärtumor nicht möglich oder Tumorzellen im Sputum/ Bronchialaspirat ohne Darstellung in der Bildgebung/ Bronchoskopie				
	T0	Kein Nachweis eines Primärtumors				
	Tis	Carcinoma in situ	Tis • Carcinoma in situ			
	T1	• größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	Т1	• größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt		
Т			T1a (mi)	s iviimilai iii vasi ves i idelioitai ziiioiii		
	T1a	• größter Durchmesser ≤ 2 cm	T1a	Γ1a • größter Durchmesser ≤ 1 cm		
	T1b	• größter Durchmesser > 2 cm aber ≤ 3 cm	T1b	• größter Durchmesser > 1 cm aber ≤ 2 cm		
			T1c	• größter Durchmesser > 2 cm aber ≤ 3 cm		
	Т2	 größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 7 cm oder Beteiligung des Hauptbronchus ≥2cm distal der Hauptcarina Invasion der Pleura visceralis Atelektase/obstruktive Pneumonie eines Segments 	T2	 größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen 		

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

	TNM Klassifikation 7. Auflage			TNM Klassifikation 8. Auflage			
	T2a	• größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm	T2a	• größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 4 cm			
	T2b	• größter Durchmesser > 5 cm aber ≤ 7 cm	T2b	• größter Durchmesser > 4 cm aber ≤ 5 cm			
	Т3	 größter Durchmesser > 7 cm oder separate(r) Tumorknoten im gleichen Lappen Atelektase/obstruktive Pneumonie einer Lunge direkte Invasion von: Thoraxwand (incl. Sulcus superior), Zwerchfell, N. phrenicus, Pleura mediastinalis, Perikard Hauptbronchus bis zur Hauptcarina (ohne Infiltration derselben) 	Т3	 größter Durchmesser > 5 cm aber ≤ 7 cm oder Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor 			
	Т4	 separate(r) Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lappen oder Invasion folgende Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Hauptcarina, N. laryngeus recurrens, Ösophagus und Wirbelkörper 		 größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen 			
	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden					
	N0	• keine regionalen Lymphknotenmetastasen	N0	• keine Lymphknotenmetastase(n)			
N	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten, inklusive Beteiligung bei direkter Invasion	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten			
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten			
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus-Lymphknoten oder supraklavikulären Lymphknoten	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten			
	Mx	• Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.					
	M0	• keine Fernmetastasen	M0	• keine Fernmetastase(n)			
	M1	• Fernmetastasen	M1	• Fernmetastase(n)			
M	M1a	 separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleuraknoten maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss 	M1a	 separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen oder Pleura mit knotigem Befall oder maligner Pleuraerguss oder maligner Perikarderguss 			
	M1b	• extrathorakale Metastase(n)	M1b	• eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ			

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

TNM Klassifikation 7. Auflage		TNM Klassifikation 8. Auflage		
		M1c	• mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen	

Quelle: (17, 3, 18)

Abkürzungen: T: Tumor; N: Lymphknoten; M: Metastase

Hinweis: Leere Zellen bedeuten, dass dieses Stadium in der jeweiligen Auflage nicht definiert ist.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des NSCLC nach UICC 7 und UICC 8

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 7			Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8				
Stadium	Т	N	M	Stadium	Т	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
				IA2	T1b	N0	M0
				IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a/b T2a T2b	N1 N1 N0	M0 M0 M0	IIA	T2b	N0	M0
IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0	IIB	1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a/b T2a/b T3 T4	N2 N2 N1/2 N0/1	M0 M0 M0 M0	IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T4 jedes T	N2 N3	M0 M0	ШВ	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
				IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b	IVA	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b
				IVB	jedes T	jedes N	M1c

Quelle: (19, 20)

Hinweis: Leere Zellen bedeuten, dass dieses Stadium in der jeweiligen Auflage nicht definiert ist.

Abkürzungen: UICC: Union Internationale Contre le Cancer; T: Tumor; N: Lymphknoten; M: Metastase

Ein wichtiger Faktor sowohl für die Auswahl der Therapie als auch für die Prognose des Krankheitsverlaufs ist der *Performance Status* (PS). Dabei handelt es sich um eine Skala von 0 bis 5, welche den Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit des Patienten widerspiegelt. Die geeignete Therapie wird in der Regel in Abhängigkeit vom PS des Patienten ausgewählt. (21)

Tabelle 3-4: Performance Status – Ausprägungen und deren Beschreibung

ECOG/WHO-Performance-Status	Grad
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig	2
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, mehr als 50 % bettlägerig	3
100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4
Tod	5
Quelle: (22) Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; WHO: World Health Organisation	

Krankheitsverlauf und stadienspezifisches Überleben beim NSCLC

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für das Lungenkarzinom allgemein betrugen 2014 über alle Stadien und histologischen Subtypen hinweg im Mittel 15 % bei Männern und 20 % bei Frauen. (4) Spezifisch für das NSCLC liegen die Überlebensraten je nach Diagnosezeitraum bei 23,7 % (Diagnose 1988-1997), bei 18,7 % (Diagnose 1998-2006) und 21,5 % (Diagnose 2007-2016). (23)

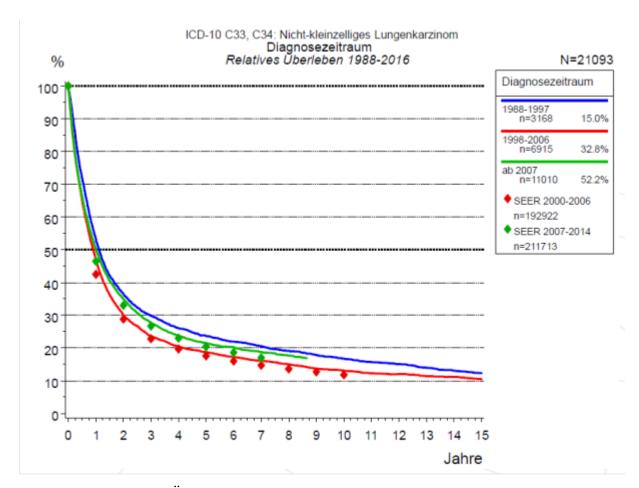


Abbildung 2: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach Diagnosezeitraum Abkürzung: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; n: Anzahl; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm Quelle: (23)

In den fortgeschrittenen Stadien (gemäß UICC) des NSCLC liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei 14,3 % im UICC-Stadium III bzw. bei 4,6 % UICC-Stadium IV. Das mediane Überleben für Patienten mit NSCLC im Stadium IV beträgt weniger als ein Jahr. (23) Dies ist bedeutsam, da sich bei der Erstdiagnose die meisten Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. (24)

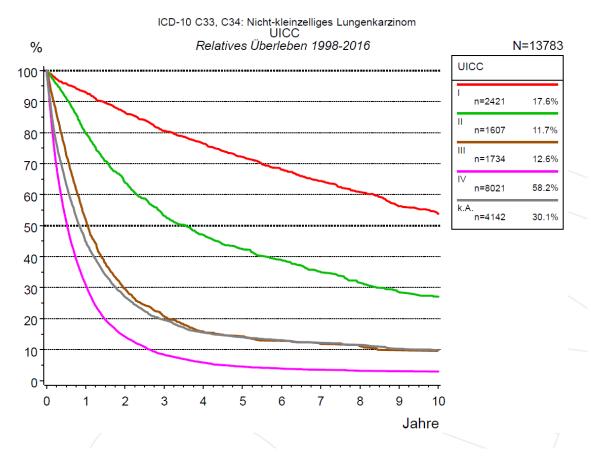


Abbildung 3: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC Abkürzung: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; n: Anzahl; UICC: *Union Internationale Contre le Cancer* Quelle: (23)

Molekularpathologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Neben der histologischen und zytologischen Einordnung sowie dem *Staging* hat die molekulare Bestimmung des Tumorgewebes mittlerweile hohe Bedeutung, da eine Vielzahl onkogener Treibermutationen identifiziert wurde, die im Falle der Therapierbarkeit prognostisch relevant sind. Zudem stehen sie aufgrund ihres Einflusses auf die Signaltransduktion in gesunden Zellen kausal mit deren Transformation in Tumorzellen in Zusammenhang. (25) Treibermutationen, denen eine Kausalität bzw. ein maßgeblicher Einfluss bzgl. der Entwicklung eines NSCLC zugeordnet wird, sind hauptsächlich bei Adenound Plattenepithelkarzinomen zu finden. (26)

Die drei häufigsten identifizierten/ bekannten Mutationen finden sich in den Genen KRAS (V-KI-RAS2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Onkogen Homolog), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) sowie ALK (anaplastische Lymphomkinase).

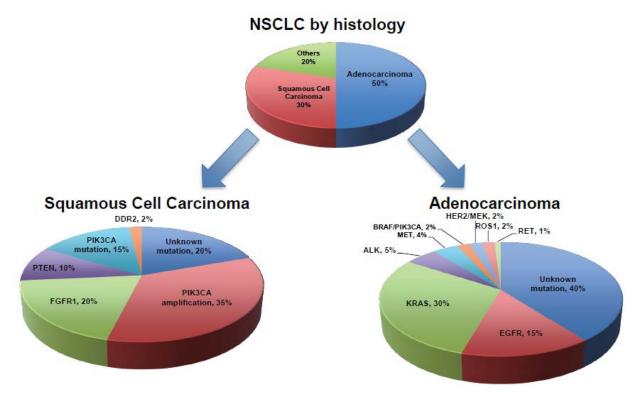


Abbildung 4: NSCLC nach Histologie und Mutationen Quelle: (27)

Die therapeutische Relevanz der Treibermutationen zeigt sich im Behandlungsalgorithmus der aktuellen S3-Leitlinie "Lungenkarzinom", die entsprechende Testungen explizit als therapeutisches Entscheidungskriterium bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen beinhaltet (siehe Abbildung 5). (3) So wird in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen, alle nichtkleinzelligen Lungenkarzinome mit nicht-plattenepithelialer Histologie vor der Erstlinientherapie hinsichtlich EGFR-Mutationen (Exonen 18-21), ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen sowie BRAF V600 Mutationen zu testen, soweit keine kurative Therapie mehr möglich ist. Diese Empfehlung gilt auch für Plattenepithelkarzinome bei Personen, die nie geraucht haben bzw. bei Personen mit geringem Tabakkonsum. Zusammenfassend sind die genannten Treibermutationen, die entsprechend der Leitlinie die Mindestanforderung für eine molekularpathologische Untersuchung darstellen, als spezifische Subpopulation des NSCLC anzusehen. (3)

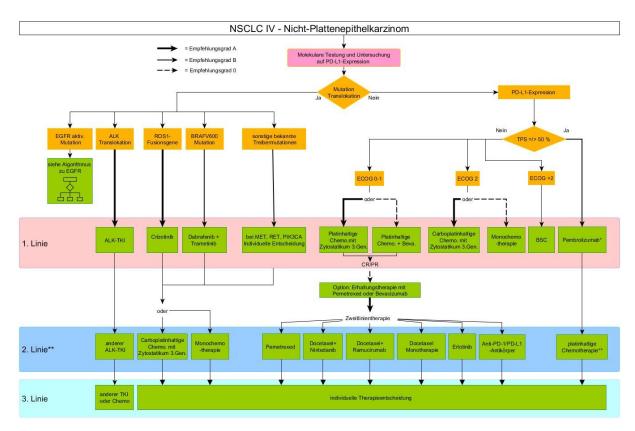


Abbildung 5: Therapie des nicht-kleinzelligen Nicht-Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

- * Die Systemtherapie nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab erfolgt nach den Kriterien der Erstlinien-Chemotherapie.
- ** Grundsätzlich gilt, dass bei Nachweis einer therapierbaren molekularen Veränderung auch im Falle eines Tumorprogresses unter Berücksichtigung von Resistenzmechanismen eine zielgerichtete Systemtherapie zu präferieren ist. Für die aufgeführten Optionen der Zweitlinientherapie und deren möglicher Präferenzierung sind die Ausführungen im Leitlinientext zu berücksichtigen.

BSC: Best Supportive Care; CR: Complete Remission; PR: Partielle Remission

Quelle: (3)

ALK-Mutationen

Onkogene Varianten der ALK wurden erstmals 2007 beschrieben und können, je nach Quelle, in 2 % - 8 % der NSCLC nachgewiesen werden. Die chromosomale Veränderung bei einer ALK-Mutation wird – je nach Lage des Gens des Fusionspartners – als Translokation (ursprüngliche Lage des Fusionsgens auf einem anderen Chromosom) oder Inversion (ursprüngliche Lage des Fusionsgens auf demselben Chromosom) bezeichnet. Das häufigste ALK-Fusionsgen beim NSCLC ist das EML4 (Echinoderm microtubule-associate proteinlike 4) und findet sich bei etwa 5 % der Adenokarzinome (siehe Abbildung 4).

Die ALK-EML4-Fusion führt zu einer dauerhaften Aktivierung des ALK-Gens und der dadurch beeinflussten Signalwege. Eine verstärkte Aktivierung des PLC- und RAS / ERK-Signalwegs verursacht in den Tumoren eine vermehrte Proliferation. Die Verstärkung weiterer Signalkaskaden begünstigt zudem das Zellüberleben und hemmt die Apoptose. (28-31)

Bei der von einer ALK- Umlagerung betroffenen Population handelt es sich im Vergleich zu ALK-negativen Patienten tendenziell um jüngere Personen, Nicht- oder Gelegenheitsraucher und Patienten mit einem Adenokarzinom. (32) Das Vorliegen einer ALK-Translokation ist therapeutisches Entscheidungskriterium (siehe Abbildung 5). Für diese Patientengruppe liegen mit Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib spezifische Therapien zur Behandlung des ALK-positiven NSCLC vor.

Zugelassene Therapien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit ALK-Mutationen nach Vorbehandlung

Im Anwendungsgebiet des ALK-positiven NSCLC stehen sowohl Wirkstoffe für das NSCLC generell sowie solche mit mutationsspezifischer Zulassung zur Verfügung. Als Behandlungsoptionen sind zum einen die unspezifischen (Chemo-)Therapien Carboplatin (Off-Label verordnungsfähig (33)), Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin verfügbar. Mit spezifischer Zulassung entsprechend der Histologie des Tumors oder onkogener Treibermutation stehen

- Afatinib, Erlotinib (auch bei aktivierenden EGFR-Mutationen),
- Nintedanib und Ramucirumab (inhibieren VEGF aktivierte Stoffwechselwege),
- Nivolumab, Pembrolizumab (Checkpoint-Inhibitoren: inhibieren die Interaktion von Programmed cell death protein 1 PD-1 mit dem Liganden PD-L1 auf Immunzellen und Antigen präsentierenden Zellen),
- Atezolizumab (Checkpoint-Inhibitor, inhibiert die Interaktion von PD-L1 mit den Rezeptoren PD-1 und B7.1),

• Crizotinib, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib (bei ALK-positiven Tumoren)

zur Verfügung.

Nicht berücksichtigt werden hierbei Arzneimittel mit ausschließlicher Zulassung zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR- oder BRAF-V600-Mutationen sowie bei ausschließlich plattenepithelialer Histologie.

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.

Lorlatinib ist in der Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI zugelassen. (34)

Aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung im Anwendungsgebiet besteht für die Patienten in der Regel nur noch ein palliativer Therapieansatz und keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung oder Radiochemotherapie. (35, 19)

Lorlatinib gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ist ein selektiver, Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver, hirngängiger Anaplastische Lymphomkinase (ALK) / ROS proto-oncogene 1 (ROS1)-Inhibitor. Der erste klinische Wirkstoff zur zielgerichteten Therapie des ALK-positiven NSCLC war Crizotinib (Erstzulassung 2012), der schnell zum Behandlungsstandard in dieser speziellen Indikation wurde. Crizotinib zeigte sowohl gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin mit Pemetrexed) in der Erstlinientherapie als auch gegenüber Docetaxel bzw. Pemetrexed als Therapie nach Vorbehandlung eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) und eine deutliche Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität. (36, 37)

Jedoch erleiden ALK-positive NSCLC-Patienten, die mit Crizotinib behandelt werden im Median 10-12 Monate nach Behandlungsbeginn eine Progression ihrer Erkrankung. Von diesen Patienten weist knapp die Hälfte einen ZNS-Progress (46%) auf. (38, 39) Bei ALK-Resistenzmutationen wird zwischen On-target-Mutationen (z.B. sekundäre ALK-Mutationen oder Amplifikationen des ALK-Gens) und Off-target-Mutationen (z.B. Hochregulierung von Bypass-Signalwegen) unterschieden. (40) Ein Drittel der Crizotinib-Resistenzmutationen sind Mutationen in der Kinase-Domäne und wurden auch für weitere TKI berichtet. (41) Die Entwicklung weiterer ALK-Inhibitoren fokussierte auf verbesserte Wirksamkeit bei Patienten mit Crizotinib-resistenten ALK-Resistenzmutationen und auf erhöhte Penetration der Blut-Hirn-Schranke zur Verbesserung der Wirkung gegen ZNS-Metastasen. Aktuell zur Behandlung zugelassene ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sind Ceritinib, Alectinib und Brigatinib.

Auch nach Anwendung von ALK-Inhibitoren der zweiten Generation entwickeln sich Resistenzmutationen, womit ein therapeutischer Bedarf in Form weiterer Behandlungsoptionen besteht. (42-44) Das ALK-positive NSCLC bleibt, trotz der bisherigen Fortschritte, aufgrund der Resistenzentwicklung und der schwierigen Therapierbarkeit von ZNS-Metastasen weiterhin eine unheilbare Erkrankung.

Therapieziele im Anwendungsgebiet

Die palliativen Therapieziele im Anwendungsgebiet von Lorlatinib sind:

- Verlängerung der Überlebensdauer
- Reduktion der für den Patienten belastenden Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität
- Reduktion von Therapienebenwirkungen

Mortalität

Verlängerung der Überlebensdauer

Das NSCLC zählt trotz mehrerer Therapieoptionen zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren mit sehr geringen Überlebenszeiten. Eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zeigt, dass bei NSCLC Patienten in Stadium III die 1-Jahres-Überlebensrate bei 52 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 30 % liegt. In Stadium IV sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 31 % nach einem Jahr und auf 14 % nach zwei Jahren. (23)

Bei Lungenkarzinompatienten liegen bei Diagnosestellung bereits bei 10 bis 30 % der Patienten ZNS-Metastasen vor, im weiteren Verlauf der Erkrankung bei bis zu 60 % der Patienten. (45) Dies geht mit einer deutlich verschlechterten Prognose einher. (46) Ohne zielgerichtete Therapien liegt das mediane OS bei diesen Patienten gerade einmal bei 7 Monaten. (47-49) Bei ALK-positiven Patienten werden ZNS-Metastasen bei 25-40 % der Patienten beschrieben (50, 51, 38, 52), was bei Progression der Erkrankung auf 45-70 % ansteigt. (53-56)

Eine zielgerichtete Therapie mit ALK-Inhibitoren bei ALK-positiven Patienten verbesserte im Vergleich zur unspezifisch wirkenden Chemotherapie die Prognose und konnte die Überlebensrate nach 18 Monaten auf 69 % (Crizotinib) und nach 24 Monaten auf 71 % (Ceritinib) verbessern. (52, 57) Ein weiteres Problem während der Therapie mit ALK-Inhibitoren stellen, wie oben schon beschrieben, Resistenzentwicklungen dar. Unter der Behandlung mit Crizotinib treten bei der Mehrzahl der Patienten bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres Resistenzen auf und es kommt bei einem Drittel zu zerebralen Metastasen. (58) In Tumorgewebe, das aus Biopsien von Patienten mit Progress stammt, wurden bei 53 bis 71 % der Patienten ALK-Resistenzmutationen auch unter den ALK-Inhibitoren der zweiten Generation, Ceritinib, Alectinib und Brigatinib gefunden. (40) Es wurden dabei folgende Mutationen mit absteigender Häufigkeit beobachtet: G1202R, F1174L/C, I1171T

und E1210K. (59, 40, 43, 60-62) Die unterschiedliche Wirksamkeit der bisher verfügbaren TKI (weltweit) bei unterschiedlichen Resistenzmutationen ist in Abbildung 6 dargestellt, wobei eine $IC_{50} \le 50$ nmol/L einer hohen Wirksamkeit entspricht. (40) Hierbei zeigt Lorlatinib das breiteste Wirkspektrum gegenüber den bekannten Resistenzmutationen, u.a. auch gegen die ALK-Resistenzmutationen G1202R und die Doppelmutante D1203N+E1210K.

Cellular ALK phosphorylation mean IC ₅₀ (nmol/L)						
Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Ceritinib Alectinib		Lorlatinib	
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8	
EML4–ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3	
EML4–ALK C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6	
EML4–ALK I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0	
EML4-ALK I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4	
EML4–ALK I1171T	51.4	1.7	33.6 ^a	6.1	11.5	
EML4–ALK F1174C	115.0	38.0 ^a	27.0	18.0	8.0	
EML4–ALK L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0	
EML4–ALK L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8	
EML4–ALK G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9	
EML4-ALK G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2	
EML4–ALK D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1	
EML4–ALK E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7	
EML4–ALK G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0	
<i>EML4–ALK</i> D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8	
<i>EML4–ALK</i> D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6	

 $IC_{50} \le 50 \text{ nmol/L}$ $IC_{50} > 50 < 200 \text{ nmol/L}$ $IC_{50} \ge 200 \text{ nmol/L}$

Stand: 29.05.2019

Abbildung 6: Aktivität der verschiedenen ALK-TKIs bei aus Tumorgewebe gewonnenen Zellen mit speziellen Resistenzmutationen

Quelle: (40)

Mit der Einführung von zielgerichteten Therapien konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim ALK-positiven NSCLC erreicht werden. Dennoch haben ALK-positive Patienten auf Grund der Entwicklung von ZNS-Metastasen und Resistenzmutationen nach wie vor eine ungünstige Prognose. Es besteht daher, insbesondere für die z.T. noch jungen ALK-positiven Patienten, ein großer Bedarf an Therapieoptionen, um die durch Vortherapien erworbenen Resistenzen überwinden zu können und eine Chance auf weitere Lebensverlängerung zu erhalten.

Morbidität und Lebensqualität

Reduktion der für den Patienten belastenden Symptomatik, Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität

Das NSCLC ist eine schwerwiegende Erkrankung, die den Patienten sowohl physisch als auch psychisch stark beeinträchtigt. Die physische Beeinträchtigung wird u.a. durch eine im Alltag stark einschränkende und belastende Symptomatik hervorgerufen. Daher sind neben der Verlängerung der Überlebenszeit und der Reduktion der Therapienebenwirkungen die Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums und die damit einhergehende verbesserte Symptomatik von zentraler Bedeutung für die Therapie ALK-positiver NSCLC Patienten. (63)

Unter neuen zielgerichteten Therapien konnten auch die Ansprechraten im Vergleich zu einer Chemotherapie deutlich verbessert werden, was die Grundvoraussetzung für eine Kontrolle der Krebserkrankung ist. (39, 57) Trotz dieser Fortschritte tritt bei den meisten Patienten nach 1-2 Jahren wieder ein Progress der Erkrankung auf, der mit einem Therapiewechsel verbunden ist. (64-67)

Lorlatinib zeigte bei sehr stark vortherapierten Patienten, die bereits drei ALK-Inhibitoren und eine beliebige Anzahl an Chemotherapien erhielten, eine Ansprechrate von 34,8 %. Patienten mit Progress und ZNS-Metastasen, die bereits eine zielgerichtete Therapie mit mindestens einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation erhielten, zeigten zur Hälfte ein intrakranielles Ansprechen unter Lorlatinib. Somit adressiert Lorlatinib den Bedarf an weiteren Therapieoptionen bei stark vortherapierten Patienten mit ZNS-Metastasen im Anwendungsgebiet des ALK-positiven NSCLC. (68)

Zunehmende Beeinträchtigung der Patienten durch ZNS-Metastasen

Klinische Studien bei ALK-positiven Patienten zeigen, dass bereits vor Beginn einer Erstlinientherapie etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten ZNS-Metastasen aufweisen und die Inzidenzen im Laufe der Erkrankung ständig ansteigen. (69, 70, 39, 57) Durch die bisher erzielten längeren Überlebenszeiten und z.T. auch durch die schlechte Liquorgängigkeit der zuvor verwendeten Wirkstoffe bzw. aktive Ausschleusung durch das p-Glykoprotein, steigt auch das Risiko für ZNS-Metastasen. (71-73, 45)

Häufig treten ZNS-Metastasen als primärer Ort des Progresses bei NSCLC Patienten auf und verschlechtern neben der Prognose die Lebensqualität. (74, 75, 48) ZNS-Metastasen können in Abhängigkeit von ihrer Lage und Größe schwerwiegende und sehr belastende Symptome verursachen. Zu diesen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, kognitive Störungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Gangstörungen, epileptische Anfälle bis hin zum Delirium. (76, 77)

Bei Wirkstoffen mit einem geringen intrakraniellen Ansprechen lässt sich das Wachstum von ZNS-Metastasen nur in geringem Maße kontrollieren. Fortschritte konnten bereits mit Alectinib und Brigatinib erzielt werden. Dennoch sind weitere neue Wirkstoffe mit hoher

intrakranieller Aktivität für das ALK-positive NSCLC wichtig, um das Auftreten von ZNS-Metastasen zu verhindern und das Wachstum vorhandener ZNS-Metastasen zu bremsen.

Schlussfolgerung

Sowohl in der Erstlinientherapie als auch in den Folgetherapien haben zielgerichtete Therapien Chemotherapien beim ALK-positiven Lungenkarzinom abgelöst. Dass sich Crizotinib in kurzer Zeit als Standardtherapie in der Erstlinientherapie durchsetzen konnte und auch die ALK-Inhibitoren der zweiten Generation rasch in Therapieleitlinien empfohlen wurden, verdeutlicht die hohe therapeutische Relevanz dieser relativ neuen Wirkstoffklasse.

Die Bedeutung von Lorlatinib im Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere gemessen an dem guten und rasch eintretenden intrakraniellen Ansprechen, dem langen Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und der mehrheitlich verbesserten bzw. stabilen Symptomatik bei gleichzeitigen Erhalt der Lebensqualität bei einem insgesamt akzeptablen Sicherheitsprofil. Dabei zeigt Lorlatinib eine gute ZNS-Wirksamkeit, das breiteste Wirkspektrum und die beste Wirksamkeit aller aktuell zugelassenen ALK-Inhibitoren bei Resistenzmutationen, wie z.B. G1202R und der Doppelmutanten D1203N+E1210K, die während der Behandlung mit anderen ALK-Inhibitoren aufgetreten sind.

Lorlatinib stellt aus medizinischen Gründen eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da ein großer medizinischer Bedarf für Patienten, die unter ALK-Inhibitoren progredient waren und zum Großteil bereits Resistenzmutationen entwickelt haben, bedient werden kann und Lorlatinib durch seine ZNS-Gängigkeit auch bei Patienten mit ZNS-Metastasen sehr wirksam ist und das Auftreten solcher hinauszögert.

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 Anwendungsgebiet von Lorlatinib lautet wie folgt:

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.

Das Anwendungsgebiet umfasst somit Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALKpositivem NSCLC im Stadium IIIB und IV, die nicht mehr kurativ behandelt werden können ab der zweiten Therapielinie.

Für Deutschland liegen bundesweit keine epidemiologischen Daten zum vorbehandelten, fortgeschrittenen ALK-positivem NSCLC vor. Daher beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Prävalenz, Inzidenz, und Mortalität zunächst auf das Lungenkarzinom in seiner Gesamtheit, bevor später detailliert auf die Zielpopulation eingegangen wird.

In der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM), wird das Lungenkarzinom unter der Kategorie C33-34 ("Bösartige Neubildung der Trachea"; "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge") kodiert.

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Aktuelle Daten zur bundesweiten 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland liegen vom Robert Koch-Institut bis zum Jahr 2014 vor, eine Prognose für die Zukunft wird dort nicht angegeben. (78, 4) Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hier die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der 5 zurückliegenden Jahre neu an einem Lungenkarzinom erkrankten. Im Jahr 2014 betrug diese Prävalenz bei Männern

n = 49.435 und bei Frauen n = 32.085, für beide Geschlechter zusammen n = 81.520 (siehe auch Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34) gemäß Altersgruppen und Geschlecht aus den Jahren 2012, 2013 und 2014

	2012		2013		2014	
Altersgruppen	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 - 44	853	704	797	666	763	605
45 – 54	4.087	4.545	4.102	4.433	4.059	4.304
55 – 64	8.162	12.051	8.634	12.385	8.896	12.418
65 – 74	9.704	18.658	9.972	18.157	10.238	17.588
75 +	7.606	14.230	7.913	14.421	8.129	14.520
5-Jahres- Prävalenz	30.412	50.188	31.418	50.062	32.085	49.435
5-Jahres- Prävalenz Gesamt	80.600		81.480		81.520	
Quelle: (78)						

Die Altersgruppen der 65- bis 74-Jährigen weisen sowohl bei Männern als auch bei Frauen die höchsten 5-Jahres-Prävalenzen auf. Während man bei Frauen zwischen 2012 und 2014 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz beobachten kann, nimmt diese im gleichen Zeitraum bei den Männern geringfügig ab (siehe Tabelle 3-5).

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Nach der neuesten Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKIs aus dem Jahr 2017 ist das Lungenkarzinom bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung. (4)

Im Jahr 2014 lag die Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 34.560 und für Frauen bei 19.280, für beide Geschlechter zusammen bei 53.840 (siehe Tabelle 3-6). (4)

Tabelle 3-6: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34)

	2013		2014		Prognose für 2018	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Lungenkarzinom ICD-10 C33-34	35.310	19.200	34.560	19.280	33.700	22.000
Gesamt	54.510		53.840		55.700	
Quelle: (4)						

Wird die Zahl der Neuerkrankungen über die letzten Jahre altersstandardisiert betrachtet, so ist seit Ende der 1990er Jahre eine abnehmende Tendenz bei Männern und eine ansteigende Tendenz bei Frauen zu verzeichnen. Dies lässt sich auf die bereits länger zurückliegenden unterschiedlichen Entwicklungen der Rauchgewohnheiten der beiden Geschlechter zurückführen (siehe Abbildung 7). Laut RKI wird sich diese Entwicklung in der Zukunft fortsetzen.

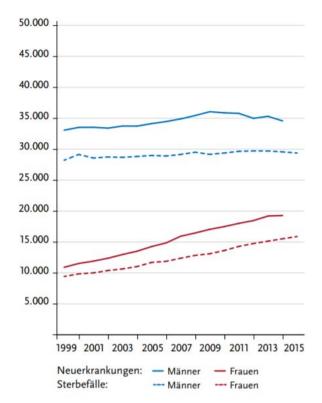


Abbildung 7: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2014/2015 Quelle: (4)

Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms lag 2014 bei 70 Jahren für Männer und bei 69 Jahren für Frauen. Insgesamt steigt das Lungenkrebsrisiko mit zunehmendem Alter an. Die Altersgruppe der 80- bis 84-jährigen Männer ist am stärksten von bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen. Bei Frauen sind es die Altersgruppen 65 – 69 Jahre und 70 – 74 Jahre. Die altersspezifischen Neuerkrankungsraten sind in Abbildung 8 dargestellt.

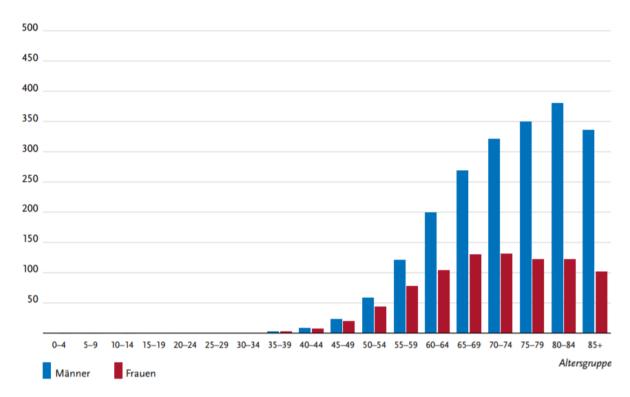


Abbildung 8: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33 – 34) in Deutschland, 2013 – 2014 Quelle: (4)

Mortalität beim Lungenkarzinom

Im Jahr 2015 verstarben 45.259 Personen an einem Lungenkarzinom (29.378 Männer und 15.881 Frauen; ICD-10 C33 – 34). (79) Wie in Abbildung 9 dargestellt, steigen die Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland an. Die Mortalitätsraten der Männer sind in den letzten Dekaden leicht rückläufig. (4)

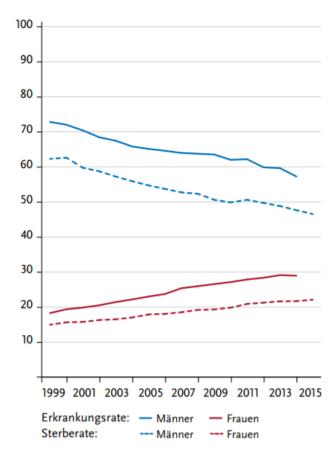


Abbildung 9: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2014/ 2015 Quelle: (4)

Das Überleben der Patienten ist abhängig vom Stadium, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. Basierend auf einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) beträgt das relative Überleben von Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III bzw. IV nach einem Jahr nur 53 % bzw. 30 %. (80) Beim relativen Überleben wird die beobachtete Rate durch die erwartete Überlebensrate einer nicht krebserkrankten Population dividiert. Somit wird nur Lungenkarzinom bzw. NSCLC-bedingtes Versterben berücksichtigt. Für Patienten mit NSCLC im Stadium III bzw. IV beträgt das relative Überleben nach einem Jahr nur 52 % bzw. 31 % (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Beobachtetes und relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998 - 2016 (N = 13.783)

	UICC									
Jahre	I (n = 2.421)		II (n = 1.607)		III (n = 1.734)		IV (n = 8.021)		k. A. (n = 4.142)	
	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
1	91.2	93.0	78.3	79.8	50.7	51.9	30.1	30.8	43.4	44.9
2	83.2	86.5	61.5	63.9	28.4	29.7	13.6	14.2	25.4	27.0
3	75.9	80.6	50.2	53.1	19.5	20.8	7.9	8.4	17.9	19.6
4	70.5	76.5	43.5	47.0	14.6	15.8	5.4	5.8	13.8	15.5
5	64.9	72.1	38.4	42.4	13.0	14.3	4.2	4.6	12.1	14.0
6	59.9	68.1	34.4	38.8	11.4	12.9	3.5	3.9	11.0	13.0
7	55.2	64.4	30.2	35.0	10.3	11.9	3.1	3.5	10.0	12.2
8	50.9	60.8	26.8	31.6	9.5	11.2	2.7	3.2	9.2	11.5
9	45.9	56.2	23.5	28.5	8.3	9.8	2.6	3.1	8.0	10.2
10	42.9	53.8	21.8	27.1	7.7	9.5	2.5	2.9	7.4	9.8

Quelle: (23)

Abkürzungen: beob.: beobachtetes Überleben; rel.: relatives Überleben; UICC: Union Internationale Contre le

Cancer

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.

Eine Prognose, inwieweit sich die Inzidenz des Lungenkarzinoms innerhalb der nächsten Jahre verändern wird, wurde basierend auf der Methodik aufgebaut, welche bereits im Nutzenbewertungsdossier zu Ceritinib verwendet wurde. (81) Die Vorausberechnung basiert somit auf publizierten Daten des Robert Koch-Instituts. (4) Die Schätzung für die Jahre 2019 – 2024 erfolgt dabei anhand der durch das Institut angegebenen rohen Erkrankungsraten für die Jahre 2013, 2014 und der Prognose für 2018 sowie der aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W2015: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung). (82)

Die unterschiedliche Entwicklung der Inzidenzen zwischen Männern und Frauen lässt sich auf die bereits länger zurückliegenden Entwicklungen der Rauchgewohnheiten der beiden Geschlechter zurückführen (siehe Abbildung 7). Laut RKI wird sich diese Entwicklung in der Zukunft noch fortsetzen. (4)

Für Männer wurde daher eine konstante Inzidenzrate von 83,7 pro 100.000 für die Jahre 2019 bis 2024 angenommen. (4) Für Frauen wurde von einer weiteren Steigerung der Inzidenzrate ausgegangen, wobei die berichtete Steigerung von 2013 auf 2018 linear auf die Jahre 2019 – 2024 extrapoliert wurde.

Tabelle 3-8: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 2A G1-L1-W2015.

Jahr	Geschlecht	Bevölkerung (in 1.000)	Erkrankungsrate (pro 100.000)	Neuerkrankungen
2019	Männlich	41.326	83,7	34.591
	Weiblich	42.073	54,16	22.787
	Insgesamt	83.399	-	57.377
2020	Männlich	41.378	83,7	34.635
	Weiblich	42.072	55,42	23.317
	Insgesamt	83.450	-	57.952
2021	Männlich	41.395	83,7	34.648
	Weiblich	42.048	56,68	23.833
	Insgesamt	83.442	-	58.481
2022	Männlich	41.404	83,7	34.658
	Weiblich	42.019	57,94	24.346
	Insgesamt	83.423	-	59.005
2023	Männlich	41.407	83,7	34.658
	Weiblich	41.986	59,2	24.856
	Insgesamt	83.393	-	59.514
2024	Männlich	41.404	83,7	34.658
	Weiblich	41.948	60,46	25.362
	Insgesamt	83.352	-	60.020

Die Berechnung der Inzidenzfortschreibung basierend auf den Zahlen des Robert Koch-Instituts sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes erfolgte auf den nicht gerundeten Werten, welche erst im letzten Berechnungsschritt "Insgesamt" jeweils gerundet wurden.

Die Angaben aus Tabelle 3-8 stellen eine Prognose nur für das Lungenkarzinom dar und sind mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist inwieweit sich die Prognose aufgrund unterschiedlichen Alters und Raucherstatus auch auf die hier relevante Population mit ALK+NSCLC übertragen lässt.

Basierend auf einer Steigerung der Inzidenz des Lungenkarzinoms insgesamt und unter Annahme einer in etwa gleichbleibenden Sterblichkeit wird angenommen, dass es ebenfalls zu einem Anstieg der Prävalenz des Lungenkarzinoms kommt.

In Tabelle 3-5 werden die vom RKI berichteten geschlechterspezifischen 5-Jahres-Prävalenzen, aus den Jahren 2012 bis 2014 dargestellt. Auf Basis dieser Angaben wurde die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz bis 2024 mit gleicher Methodik wie sie auch im Nutzendossier zu Ceritinib verwendet wurde (81), nämlich unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerung bei Frauen und einer gleichbleibenden Prävalenz bei Männern, berechnet (Tabelle 3-9). Demographische Bevölkerungsentwicklungen wurden bei dieser Schätzung nicht berücksichtigt

Tabelle 3-9: Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts

Jahr	Männer	Frauen	Insgesamt			
2014	49.435	32.085	81.520			
2018	49.435	34.753	84.188			
2019	49.435	35.420	84.855			
2020	49.435	36.087	85.522			
2021	49.435	36.754	86.189			
2022	49.435	37.421	86.856			
2023	49.435	38.088	87.523			
2024	49.435	38.755	88.190			
Kursiv sind a	Kursiv sind die Zahlen vom RKI.					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)
Lorlatinib (Lorviqua®)	289 – 1.471	252 – 1.279

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI. (34).

Gemäß dieser Zulassungsindikation basierte die Herleitung der Zielpopulation auf den verfügbaren epidemiologischen Daten und beinhaltete die nachfolgenden Teilschritte:

(1) Berechnung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms

- (2) Berechnung des Anteils an NSCLC-Patienten
- (3) Berechnung des Anteils an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV
- (4) Berechnung des Anteils an Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC
- (5) Berechnung des Anteils an Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten
- (6) Berechnung des Anteils an Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten
- (7) Berechnung des Anteils an Patienten in der GKV

Der G-BA hat im Rahmen der Festlegung der zVT für Lorlatinib, diese in Abhängigkeit des in Frage Kommens einer weiteren antineoplastischen, systemischen Therapie unterteilt. Schritt (7) wird daher noch weiter unterteilt in:

- (8a) Anteil Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt
- (8b) Anteil Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt

(Ad 1) In den Nutzenbewertungsdossiers wird bei Wirkstoffen, die für eine Behandlung ab der zweiten Therapielinie des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen sind, für die Bestimmung der Patientenzahlen regelhaft ein epidemiologisches Modell auf Basis von sowohl Inzidenzzahlen als auch Prävalenzzahlen angewendet. (83-86) In diesem Dossier wird dabei als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2019 herangezogen und um auch die Patienten zu berücksichtigen, die im Laufe eines Jahres versterben und daher nicht in der Schätzung der Prävalenz registriert werden, als Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2018 plus die Inzidenz für das Jahr 2019 addiert. Basierend auf oben dargestellter Prognose beträgt die Anzahl an Patienten, die 2019 neu an einem Lungenkarzinom erkranken, 57.377. Die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 beträgt 84.855, die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2018 84.188.

Die Ausgangsspanne beträgt somit 84.855 – 141.565 Patienten mit einem Lungenkarzinom.

(Ad 2) Der Anteil aller Patienten mit Lungenkarzinom, welcher zum histologischen Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gehört, wurde mittels einer Registerauswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) bestimmt. Die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. beruht auf den Informationen aus 33 klinischen Registern von zehn Bundesländern. Hier wurden insgesamt im Zeitraum von 2002 bis 2011 180.000 Datensätze allein Lungenkarzinom-Patienten von zusammengeführt. Damit besitzt diese Quelle eine hohe Repräsentativität und Verlässlichkeit. In einem Vortrag auf dem Deutschen Krebskongress 2014 wurden aggregierte Daten zum Lungenkarzinom aus der zuvor genannten Registerauswertung präsentiert, die nachfolgend in die Herleitung der Zielpopulation einfließen sollen. So betrug der Anteil an Patienten mit NSCLC bezogen auf die Gesamtanzahl aller Fälle eines Lungenkarzinoms 82,03 %. (87) Darüber hinaus gibt eine deutsche Registeranalyse mit 2.315 Lungenkarzinom-Patienten aus den Jahren 2009 – 2014 einen NSCLC-Anteil von 80,3 % an. (88, 89) Beide Quellen wurden zuvor in anderen Nutzenbewertungsdossiers thematisiert und auch bereits vom G-BA akzeptiert. (83, 86)

Unter Zugrundelegung des Anteils an NSCLC am Lungenkarzinom (80,3 % bis 82,03 %) ergeben sich somit **68.139 – 116.126** NSCLC-Patienten.

(Ad 3) Der Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV lässt sich ebenfalls aus der Auswertung der Krebsregister ADT/ KoQK ableiten. (87) Hier findet sich ein Anteil von 58,76 %. (8,5 % mit Stadium IIIB und 50,27 % mit Stadium IV). In einer deutschen Kohorten-Studie von Boch et al. mit über 500 unselektierten NSCLC-Patienten wird der gemeinsame Anteil an Patienten in den Stadien IIIB und IV mit 51,8 % angegeben. (90) Beide Quellen wurden ebenfalls schon vom G-BA für die Ableitung der Patientenzahlen in verschiedenen Nutzenbewertungsdossiers verwendet. (91, 92)

Folglich befinden sich 35.296 – 68.236 NSCLC Patienten (51,8 % bis 58,76 %) in einem fortgeschrittenen Stadium.

(Ad 4) Für die Bestimmung der ALK-Positivitätsrate wird auf die Herleitung in dem Nutzenbewertungsdossier zu Crizotinib und dessen Nutzenbewertung durch das IQWiG Bezug genommen. (93, 94) Die Spanne von 2,0 bis 3,9 % wurde auch bereits vom G-BA so akzeptiert. (92) Die Obergrenze von 3,9 % stammte dabei von einer Zwischenauswertung einer großen Beobachtungsstudie aus Frankreich mit 10.000 ausgewerteten fortgeschrittenen NSCLC-Patienten (NCT01700582). (95) Mittlerweile wurden die Ergebnisse der Mutationstestung zu 17.664 fortgeschrittenen NSCLC Patienten aus den Jahren 2012-2013 präsentiert. (96) Der Anteil mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC beträgt dabei 5 %.

Daraus ergeben sich 706 - 3.412 Patienten (2,0 % bis 5,0 %) mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC

(Ad 5) Nicht alle Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC erhalten eine Erstlinientherapie. Die Annahme, dass alle Patienten eine Therapie erhalten, würde die Zielpopulation von Lorlatinib deutlich überschätzen. Der Anteil Patienten mit Erstlinientherapie wurde bereits in anderen Nutzendossiers thematisiert und die resultierende Spanne vom G-BA anerkannt. (91, 92, 81) Es handelt sich dabei um zwei Quellen. Zum einen die LENS-Studie (Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC), bei welcher es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Charakterisierung von Behandlungsmustern bei Patienten aus Deutschland, Frankreich, Spanien und Italien mit diagnostiziertem NSCLC im Stadium IIIB oder IV zwischen 2009 und 2011 handelt. (97) Patienten mit Tumoren nicht-plattenepithelialer Histologie, wie sie vorwiegend bei ALK-positiven Tumoren gefunden wird, wurden dabei gesondert dargestellt. Von 474 Patienten mit Tumoren nicht-plattenepithelialer Histologie (vorwiegend bei ALK-positiven Tumoren der Fall) erhielten 93,7 % der Patienten eine Erstlinientherapie. Bei der zweiten Quelle handelt es sich um eine prospektive nicht-interventionelle Studie von Zietemann und Duell an Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV in Deutschland. Von 439 beobachteten Patienten wurde

eine Erstlinientherapie bei 92,3 % dokumentiert (98). Somit ergeben sich **652 – 3.197** Patienten (92,3 % bis 93,7 %) mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, welche eine palliative Erstlinientherapie erhalten.

(Ad 6) Laut Zulassung kommt Lorlatinib erst als Zweitlinientherapie und in weiteren Therapielinien in Frage (34). Die Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine zweite Therapielinie erhalten, wird bereits in anderen Nutzendossiers thematisiert. (99, 83, 86, 100) Dort wird eine deutsche Registeranalyse mit insgesamt 2.509 registrierten Patienten beschrieben, welche in den Jahren 2010 - 2013 rekrutiert wurden. In dieser wurde gezeigt, dass von 1.200 Patienten mit einer dokumentierten palliativen Erstlinientherapie 39 % vor Erhalt einer Zweitlinientherapie versterben, 46 % in eine zweite Therapielinie übergehen und 15 % entweder Lost-to-follow-up oder in Therapiepause sind. Eine weitere Datenquelle ist die EPICLIN-Lung Studie. Dabei handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie (NIS), welche 3.508 NSCLC-Patienten aus acht europäischen Ländern betrachtet (99). Darunter befanden sich auch 513 Patienten aus zehn Zentren in Deutschland. Daten der EPICLIN-Lung Studie zeigen, dass 44,4 % der Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten.

Somit ergeben sich **289 – 1.471** Patienten (44,4 % bis 46 %) mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, welche eine palliative Zweitlinientherapie erhalten.

(Ad 7) Für die Berechnung der Anzahl Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Lorlatinib in Frage kommen, wurde der aktuellste Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2017 durch die Bevölkerungsprognose von 2017 (aktualisierte 13. Koordinierte Vorausberechnung, Variante 2-A G1-L1-W2015) geteilt (72.228.741/83.073.000). (101, 82) Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 86,9 %, dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2017 angenommen wird.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2019 für die Behandlung mit Lorlatinib infrage kommen, beträgt somit **252 – 1.279** Patienten.

Das Anwendungsgebiet von Lorlatinib umfasst Patienten **ab** der zweiten Therapielinie. Eine weitere Unterteilung der Zielpopulation von Lorlatinib nach späteren Linien ist derzeit nicht möglich. Die Zielpopulation für Lorlatinib wird auf Basis der Patienten berechnet, die eine Zweitlinientherapie erhalten. Mit jeder weiteren Therapielinie verringert sich, bedingt durch das Versterben von Patienten, der Anteil an Patienten, der für Lorlatinib potenziell in Frage kommt. Des Weiteren liegen keine Daten vor, die erlauben zwischen den verschiedenen in der Erstlinientherapie verwendeten TKI zu unterscheiden. Patienten, die vorausgehend lediglich Crizotinib erhielten sind in der zugelassenen Indikation für Lorlatinib nicht enthalten. Die maximal verfügbare Zielpopulation von Lorlatinib stellt somit eine Überschätzung der Zielpopulation dar.

(Ad 8a und b) Für die Berechnung der Anzahl Patienten in der GKV, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt und die, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt wird auf den Beschluss vom G-BA zu Alectinib Bezug genommen und die dortig verwendeten Anteile übernommen. (84)

Hieraus ergab sich ein Anteil Patienten von 80,9 %, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt und einen Anteil Patienten von 19,1 %, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt. Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2019 für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt, beträgt somit 204 – 1.035 Patienten und 48 - 244 Patienten, für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt.

Tabelle 3-11: Tabellarische Übersicht über die Herleitung der Zielpopulation

			Anteil			
Inzidenz des Lungenkarzinoms						
(1)	(81, 78, 4, 82)	Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland im Jahr 2019	84.855 – 141.565	siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9		
Herleitu	ng des Anteil	s an NSCLC-Patienten				
(2a)	(88, 89)	Untere Spanne des Anteils an NSCLC an allen Lungenkarzinom-Fällen (deutsche Registeranalyse aus den Jahren 2009–2014)	80,3 %			
(2b)	(87)	Obere Spanne des Anteils an NSCLC an allen Lungenkarzinom-Fällen (Register der ADT/ KoQK von 33 klinischen Registern von zehn Bundesländern – Zeitraum von 2002 bis 2011)	82,03 %			
(2c)		Patienten mit NSCLC	68.139 – 116.126	Untergrenze aus (1) multipliziert mit (2a) bzw. Obergrenze aus (1) multipliziert mit (2b)		
Herleitu	ng des Anteil	ls an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder	IV			
(3a)	(90)	Untere Spanne des Anteil an NSCLC- Patienten im Stadium IIIb/ IV (Kohorten-Studie aus den Jahren 2009–2010)	51,8 %			
(3b)	(87)	Obere Spanne des Anteil an NSCLC- Patienten im Stadium IIIb/ IV (Register der ADT/ KoQK von 33 klinischen Registern von zehn Bundesländern – Zeitraum von 2002 bis 2011)	58,76 %			
(3c)		NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/ IV	35.296 – 68.236	Untergrenze aus (2c) multipliziert mit (3a) bzw. Obergrenze aus (2c) multipliziert mit (3b)		

Schritt	Quelle	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil	Berechnung
(4a)	(92-94)	Untere Spanne des Anteils an NSCLC- Patienten mit ALK-positivem NSCLC	2,0 %	
(4b)	(96)	Obere Spanne des Anteils an NSCLC- Patienten mit ALK-positivem NSCLC	5,0 %	
(4c)		Patienten mit einem fortgeschrittenem / metastasiertem, ALK-positivem NSCLC	706 – 3.412	Untergrenze aus (3c) multipliziert mit (4a) bzw. Obergrenze aus (3c) multipliziert mit (4b)
		ls an Patienten mit fortgeschrittenem/ metasta Erstlinientherapie erhalten	siertem NSCLC un	nd ALK-
(5a)	(98)	Untere Spanne des Anteils an Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen	92,3 %	
(5b)	(97)	Obere Spanne des Anteils an Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen	93,7 %	
(5c)		NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem NSCLC und ALK-Mutationen, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen	652 – 3.197	Untere Spanne aus (4c) multipliziert mit (5a) bzw. Obere Spanne aus (4c) multipliziert mit (5b)
		ls an Patienten mit fortgeschrittenem/ metasta eine palliative Zweitlinientherapie erhalten	siertem NSCLC un	nd ALK-
(6a)	(99)	Untere Spanne des Anteils an Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten	44,4 %	
(6b)	(86, 100)	Obere Spanne des Anteils an Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten	46 %	
(6c)		NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem / metastasiertem NSCLC und ALK-Mutation, die eine Zweitlinientherapie erhalten	289 – 1.471	Untergrenze aus (5c) multipliziert mit (6a) bzw. Obergrenze aus (5c) multipliziert mit (6b)
		an Patienten in der GKV-Population	T	
(7a)	(101)	Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2017	72.228.741	

Schritt	Quelle	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil	Berechnung		
(7b)	(82)	Aktualisierte 13. Koordinierte Vorausberechnung, Variante 2-A G1-L1- W2015 des Statistischen Bundesamtes	83.073.000			
(7c)		Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland	86,9 %	(7a) dividiert durch (7b)		
(7d)		GKV-versicherte NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem ALK-positivem NSCLC und ALK-n Mutationen, die eine Zweitlinientherapie erhalten.	252 – 1.279	(7c) multipliziert mit (6c)		
Herleitu	Unterteilung der zVT: Herleitung des Anteil an Patienten in der GKV-Population, für die eine weitere antineoplastische, systemische infrage kommt oder nicht					
(8a)	(84)	GKV-versicherte NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem ALK-positivem NSCLC und ALK-n Mutationen in Zweitlinientherapie, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt.	204 – 1.035	80,9 % von (7d)		
(8b)	(84)	GKV-versicherte NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenem/ metastasiertem ALK-positivem NSCLC und ALK-n Mutationen in Zweitlinientherapie, für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie nicht infrage kommt.	48 - 244	19,1 % von (7d)		
	Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte ohne Rundung der Werte beim jeweiligen Herleitungsschritt, sondern erst nach Berechnung der GKV-Population.					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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
Lorlatinib	Nicht zutreffend.	Kein	252 – 1.279
		Zusatznutzen.	Patienten für die eine weitere antineoplastische systemische Therapie infrage kommt: 204 – 1.035
			Patienten für die eine weitere antineoplastische systemische nicht Therapie infrage kommt: 48 - 244

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 252 – 1.279 GKV-versicherte erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI ermittelt, die für eine Behandlung mit Lorlatinib infrage kommen (siehe obige Schritte zur Herleitung der Zielpopulation).

Das Anwendungsgebiet von Lorlatinib umfasst somit Patienten **ab** der zweiten Therapielinie. Die hier ermittelte, Zielpopulation für Lorlatinib für die zweite Therapielinie stellt eine Überschätzung dar, da sich, bedingt durch das Versterben von Patienten, der Anteil an Patienten, der für Lorlatinib potenziell in Frage kommt mit jeder weiteren Therapielinie

verringert. Des Weiteren liegen keine Daten vor, die erlauben zwischen den verschiedenen in der Erstlinientherapie verwendeten TKI zu unterscheiden. Patienten, die vorausgehend lediglich Crizotinib erhielten sind in der zugelassenen Indikation für Lorlatinib nicht enthalten.

Wie in Modul 4 auf der Basis der Ergebnisse der einarmigen Studie B7461001 dargelegt, besteht kein Zusatznutzen für das gesamte gemäß Zulassung definierte Patientenkollektiv. Die Anzahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Tabelle 3-12 entspricht somit der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Recherche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert unter anderem auf Quellen des RKIs, der deutschen S3-Leitlinie, Auswertungen des Tumorregisters München sowie der Pfizer bekannten Literatur zur Pathophysiologie, Symptomatik und Erkrankung. Die bereits verfügbaren Quellen wurden mittels einer strukturierten Recherche hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen überprüft.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes stützt sich auf nationale und internationale Leitlinien sowie auf die Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Darüber hinaus wurde auf relevante Primärliteratur, welche im Rahmen einer strukturierten Recherche bzw. Freihandsuche identifiziert wurde, zurückgegriffen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland sowie epidemiologisches Modell (Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5)

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten erfolgte 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, des Robert Koch-Instituts, des Tumorregisters München sowie mittels Schlagwörter in der Datenbank MEDLINE. Des Weiteren wurden die verschiedenen Nutzenbewertungsdossiers beim NSCLC und deren tragenden Gründe zum G-BA Beschluss berücksichtigt. Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

Darüber hinaus wurden die folgenden öffentlichen Quellen herangezogen:

- 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. Karger PharmaForum. Therapie des NSCLC unter geronto-onkologischen Aspekten: Auch ältere Patienten können von einer modernen Zweifachkombination profitieren [online]. URL: https://www.karger.com/DOI/10.1159/000334042. 2011.
- 2. Prasse, A., Waller, C., Passlick, B., Müller-Quernheim, J. Lungenkrebs aus Sicht der Inneren Medizin und Chirurgie. Der Radiologe 2010; 50(8): 662-668.
- 3. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, Februar 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. Stand: 02.2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [Zugriff: 15.05.2018]. 2018.
- 4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html [Zugriff: 20.08.2018]. 2017.
- 5. Simonato, L., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S. et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. International Journal of Cancer 2001; 91(6): 876-887.
- 6. Huber, R. M., Nowak, D. Berufliche Risikofaktoren, Berufskrankheit, arbeitsmedizinische Begutachtung [online]. URL: https://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/Patientenseite/Experten_Service/Risikofaktoren_aus_Ma nual Lunge 2014.pdf [Zugriff: 07.08.2018]. 2014.
- 7. Kvale, P. A. Chronic Cough Due to Lung Tumors: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2006; 129(1, Supplement): 147S-153S.
- 8. Behr, J., von Wulffen, W., Essler, M., Gallenberger, S., Huber, R. et al. Diagnostik des Lungenkarzinoms. MANUAL Tumoren der Lunge und des Mediastinums 2014: 18-23.
- 9. Huber, R. M. Lungenkarzinom. Der Internist 2006; 47(6): 611-622.
- 10. Choi, S., Ryu, E. Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer. European journal of cancer care 2018; 27(1).
- 11. Cleeland, C. S. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. J Natl Cancer Inst Monogr 2007; 2007(37): 16-21.

- 12. Houlihan, N. G., Inzeo, D., Joyce, M., Tyson, L. B. Symptom management of lung cancer. Clinical journal of oncology nursing 2004; 8(6): 645.
- 13. Di Maio, M., Gridelli, C., Gallo, C., Manzione, L., Brancaccio, L. et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. British Journal Of Cancer 2004; 90: 2288-2296.
- 14. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl): 149s-160s.
- 15. Cella, D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. Seminars in oncology 2004; 31(6 Suppl 11): 16-20.
- 16. Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., Branscheid, D., Flentje, M. et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft [online]. Stand: 2010. URL: https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/lungenkarzinom2010.pdf [Zugriff: 25.07.2018]. 2010.
- 17. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Tanoue, L. T. The new lung cancer staging system. Chest 2009; 136(1): 260-71.
- 18. Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R. et al. Therapieempfehlung für das metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. Pneumologie 2016; 70(9): 567-78.
- 19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 11.2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@wview/pdf/index.pdf [Zugriff: 11.02.2019]. 2018.
- 20. Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R. et al. Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. Pneumologie 2018; 72(02): 138-154.
- 21. Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., De Ruysscher, D., Kerr, K. M. 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(suppl_3): iii27-39.
- 22. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American Journal of Clinical Oncology 1982; 5(6): 649-656.

- 23. Tumorregister München (TRM). Überleben ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [online]. Stand: 22.08.2018. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf [Zugriff: 11.02.2019]. 2018.
- 24. Barlag, H., Blum, T. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. Stand: 24.02.2016. URL: https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/LungeBarlagBlum_Fachvortrag_20160223_Final_korr.pdf [Zugriff: 07.08.2018]. 2016.
- 25. Rubbert-Roth, A., Zander, T., Kneitz, C., Baerwald, C., Wirtz, H. et al. Lungenkarzinom und rheumatoide Arthritis. Zeitschrift für Rheumatologie 2016; 75(1): 47-53.
- 26. Li, T., Kung, H.-J., Mack, P. C., Gandara, D. R. Genotyping and genomic profiling of non–small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. Journal of Clinical Oncology 2013; 31(8): 1039-1049.
- 27. Chan, B. A., Hughes, B. G. M. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. Transl Lung Cancer Res 2015; 4(1): 36-54.
- 28. AIO, iOMEDICO, AIO-Studien-gGmbH. CRISP Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients AIO-TRK-0315 Interim analysis 2017 Database cut 30.06.2017. Stand: 30.06.2017. 2017.
- 29. Mazières, J., Merlio, J.-P., Missy, P., Moro-Sibilot, D., Barlesi, F. Routine molecular profiling of patients with NSCLC Authors' reply. The Lancet 2016; 388(10049): 1054-1055.
- 30. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen [online]. Stand: 27.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1599/2016-06-27 Modul3A Crizotinib.pdf [Zugriff: 08.02.2019]. 2016.
- 31. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and the Network Genomic Medicine (NGM) A Genomics-Based Classification of Human Lung Tumors. Science Translational Medicine 2013; 5(209): 209ra153.
- 32. Shaw, A. T., Yeap, B. Y., Mino-Kenudson, M., Digumarthy, S. R., Costa, D. B. et al. Clinical features and outcome of patients with non–small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. Journal of clinical oncology 2009; 27(26): 4247-4253.
- 33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am:

- 05.01.2019 [online]. Stand: 05.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf [Zugriff: 04.03.2019]. 2019.
- 34. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 05.2019]. 2019.
- 35. Bareschino, M. A., Schettino, C., Rossi, A., Maione, P., Sacco, P. C. et al. Treatment of advanced non small cell lung cancer. J Thorac Dis 2011; 3(2): 122-33.
- 36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Crizotinib [online]. Stand: 15.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4106/2016-12-15 AM-RL-XII Crizotinib D-240 TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2016.
- 37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16 AM-RI-XII Crizotinib nAWG D-205_TrG.pdf [Zugriff: 17.09.2018]. 2016.
- 38. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinò, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine 2013; 368(25): 2385-94.
- 39. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K. et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. The New England journal of medicine 2014; 371(23): 2167-2177.
- 40. Gainor, J. F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I. et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer discovery 2016; 6(10): 1118-1133.
- 41. Doebele, R. C., Pilling, A. B., Aisner, D. L., Kutateladze, T. G., Le, A. T. et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 2012; 18(5): 1472-82.
- 42. Dong, X., Fernandez-Salas, E., Li, E., Wang, S. Elucidation of Resistance Mechanisms to Second-Generation ALK Inhibitors Alectinib and Ceritinib in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. Neoplasia 2016; 18(3): 162-71.
- 43. Ignatius Ou, S. H., Azada, M., Hsiang, D. J., Herman, J. M., Kain, T. S. et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK

- G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. J Thorac Oncol 2014; 9(4): 549-53.
- 44. Katayama, R., Friboulet, L., Koike, S., Lockerman, E. L., Khan, T. M. et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 2014; 20(22): 5686-96.
- 45. Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P. A., Folch, E., Mahadevan, A. et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer 2015; 88(1): 108-11.
- 46. Sperduto, P. W., Yang, T. J., Beal, K., Pan, H., Brown, P. D. et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). JAMA oncology 2017; 3(6): 827-831.
- 47. Kim, D.-W., Tiseo, M., Ahn, M.-J., Reckamp, K. L., Holmskov Hansen, K. et al. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): First report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase (ph) 2 trial (ALTA). Journal of Clinical Oncology 2016; 34(15_suppl): 9007-9007.
- 48. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R. 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(4): 419-25.
- 49. Xiang, Z., Chen, J., Zhang, H., Shen, L., Wei, Q. Whole brain radiotherapy-based combined modality treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of prognostic factors. Oncology research and treatment 2015; 38(1-2): 35-40.
- 50. Felip, E., Orlov, S., Park, K., Yu, C. J., Tsai, C. M. et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naive adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC). Abstract 8060. Journal of Clinical Oncology 2015; Vol 33, No 15_suppl (May 20 Supplement).
- 51. Seto, T., Kiura, K., Nishio, M., Nakagawa, K., Maemondo, M. et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. The Lancet. Oncology 2013; 14(7): 590-8.
- 52. Solomon, B. J., Cappuzzo, F., Felip, E., Blackhall, F. H., Costa, D. B. et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. J Clin Oncol 2016; 34(24): 2858-65.

- 53. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. The Lancet Oncology 2014; 15(10): 1119-1128.
- 54. Mok, T., Spigel, D., Felip, E., De Marinis, F., Ahn, M. J. et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib. ASCO 2015, Abstract 80592015.
- 55. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 2014; 370(13): 1189-97.
- 56. Shaw, A. T., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. et al. Evaluation of ceritinib-treated patients with anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and brain metastases in the ASCEND-1 study. Abstract 1293P. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl. 4): iv426-iv470.
- 57. Soria, J.-C., Tan, D. S. W., Chiari, R., Wu, Y.-L., Paz-Ares, L. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet 2017; 389(10072): 917-929.
- 58. Landi, L., Cappuzzo, F. Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of CNS metastases from ALK-positive NSCLC. Transl Lung Cancer Res 2016; 5(6): 579-587.
- 59. Friboulet, L., Li, N., Katayama, R., Lee, C. C., Gainor, J. F. et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. Cancer discovery 2014; 4(6): 662-673.
- 60. Katayama, R., Shaw, A. T., Khan, T. M., Mino-Kenudson, M., Solomon, B. J. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. Sci Transl Med 2012; 4(120): 120ra17.
- 61. Ou, S. H., Greenbowe, J., Khan, Z. U., Azada, M. C., Ross, J. S. et al. I1171 missense mutation (particularly I1171N) is a common resistance mutation in ALK-positive NSCLC patients who have progressive disease while on alectinib and is sensitive to ceritinib. Lung Cancer 2015; 88(2): 231-4.
- 62. Toyokawa, G., Hirai, F., Inamasu, E., Yoshida, T., Nosaki, K. et al. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both Crizotinib and Alectinib. J Thorac Oncol 2014; 9(12): e86-7.

- 63. de Marinis, F., Pereira, J. R., Fossella, F., Perry, M. C., Reck, M. et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008; 3(1): 30-6.
- 64. European Medicines Agency (EMA). ALECENSA (Alectinib) EPAR, Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 14.09.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 08.02.2019]. 2018.
- 65. European Medicines Agency (EMA). ZYKADIA (Ceritinib) EPAR, Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 12.07.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 08.02.2019]. 2018.
- 66. Kim, D.-W., Tiseo, M., Ahn, M.-J., Reckamp, K. L., Holmskov Hansen, K. et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol 2017; 35(22): 2490-2498.
- 67. Novello, S., Mazieres, J., Oh, I. J., de Castro, J., Migliorino, M. R. et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol 2018; 29(6): 1409-1416.
- 68. Pfizer. 2.5 Clinical Overview. Lorlatinib. Treatment Of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). Stand: 12.2017. 2017.
- 69. Fallet, V., Cadranel, J., Doubre, H., Toper, C., Monnet, I. et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. Eur J Cancer 2014; 50(7): 1239-46.
- 70. Hida, T., Nokihara, H., Kondo, M., Kim, Y. H., Azuma, K. et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet 2017; 390(10089): 29-39.
- 71. Costa, D. B., Kobayashi, S., Pandya, S. S., Yeo, W. L., Shen, Z. et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol 2011; 29(15): e443-5.
- 72. Katayama, R., Sakashita, T., Yanagitani, N., Ninomiya, H., Horiike, A. et al. P-glycoprotein Mediates Ceritinib Resistance in Anaplastic Lymphoma Kinase-rearranged Nonsmall Cell Lung Cancer. EBioMedicine 2016; 3: 54-66.
- 73. Metro, G., Lunardi, G., Floridi, P., Pascali, J. P., Marcomigni, L. 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.

- Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
- 74. Ali, A., Goffin, J. R., Arnold, A., Ellis, P. M. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. Current oncology (Toronto, Ont.) 2013; 20(4): e300-6.
- 75. Owen, S., Souhami, L. The Management of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. Frontiers in Oncology 2014; 4: 248.
- 76. Chamberlain, M. C., Baik, C. S., Gadi, V. K., Bhatia, S., Chow, L. Q. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. Neuro-oncology 2017; 19(1): i1-i24.
- 77. Guérin, A., Sasane, M., Zhang, J., Culver, K. W., Dea, K. et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. Journal of medical economics 2015; 18(4): 312-22.
- 78. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. [online]. Stand: 11.2017. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;j sessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2 cid390 [Zugriff: 06.08.2018]. 2017.
- 79. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. Stand: 01.2017. URL: http://www.gbe-bund.de/ [Zugriff: 20.03.2017]. 2017.
- 80. Tumorregister München (TRM). Überleben ICD-10 C33, C34: Lungentumor [online]. Stand: 22.08.2018. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf [Zugriff: 11.02.2019]. 2018.
- 81. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia[®]) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 18.07.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2005/2017-07-18 Modul3A Ceritinib.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2017.
- 82. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. Stand: 27.03.2017. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060/Aktualisiert_5124207179005.xlsx? blob=public ationFile [Zugriff: 22.10.2018]. 2017.
- 83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 01.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2016.
- 84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Alectinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3090/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_BAnz.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2017.
- 85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259 TrG.pdf [Zugriff: 14.05.2018]. 2017.
- 86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4876/2018-03-16 AM-RL-XII_Atezolizumab_D-313_TrG.pdf [Zugriff: 24.09.2018]. 2018.
- Deutscher 87. Arbeitsgemeinschaft Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom Deutschland [online]. Stand: 21.02.2014. URL: in http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%2 0Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%2 02014/Lunge vortrag drmerk %2021022014.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2014.
- 88. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nintedanib (Vargatef®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [online]. Stand: 19.12.2014. URL: https://www.gba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2014.
- 89. Lilly Deutschand GmbH. Ramucirumab (Cyramza®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie [online]. Stand: 23.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2016.

- 90. Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., Stephan-Falkenau, S., Misch, D. et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ Open 2013; 3(4).
- 91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alectinib neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nichtkleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 21.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21 AM-RL-XII Alectinib D-326 TrG.pdf [Zugriff: 23.09.2018]. 2018.
- 92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ceritinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 01.02.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4790/2018-02-01_AM-RL-XII_Ceritinib_nAWG_D-296_TrG.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2018.
- 93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung [online]. Stand: 30.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30 Nutzenbewertung-IQWiG Crizotinib.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2016.
- 94. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ALKpositivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [online]. Stand: 18.12.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1292/2015-12-18 Modul3A Crizotinib.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2015.
- 95. Fabrice Barlesi, H. B., Michele Beau-Faller, Isabelle Rouquette, L'houcine Ouafik, Jean Mosser, Jean-Philippe Merlio, Pierre Paul Bringuier, Philippe Jonveaux, Cedric Le Marechal, Marc G. Denis, Frederique Madeleine Penault-Llorca, Didier Debieuvre, Jean-Charles Soria, Jacques Cadranel, Julien Mazieres, Pascale Missy, Franck Morin, Frederique Nowak, Gerard Zalcman,.. Biomarkers France: Preliminary results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10.000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients [online]. Stand: 03.06.2013. URL: http://meetinglibrary.asco.org/content/81146?media=sl [Zugriff: 29.11.2018]. 2013.
- 96. Barlesi, F., Mazières, J., Merlio, J.-P., Debieuvre, D., Mosser, J. et al. Routine molecular profiling of cancer: results of a one-year nationwide program of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Lancet 2016; 287(10026): 1415-1426.

- 97. Solem, C., Penrod, J., Lees, M., Daumont, M. M., Macahilig, C. et al. 3115 Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. European Journal of Cancer 2015; 51: S641.
- 98. Zietemann, V., Duell, T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-smallcell lung cancer. Lung Cancer 2010; 68(2): 273-277.
- 99. Carrato, A., Vergnenègre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Current Medical Research and Opinion 2014; 30(3): 447-461.
- 100. Roche Pharma AG. Atezolizumab (Tecentriq®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) nach Chemotherapie [online]. Stand: 27.09.2017. URL: https://www.gba.de/downloads/92-975-2104/2017-09-27_Modul3A_Atezolizumab.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2017.
- 101. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2017 [online]. Stand: 20.03.2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/G

KV/Mitglieder Versicherte/KM1 JD 2017 2.pdf [Zugriff: 29.11.2018]. 2018.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arz	neimittel			
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	Kontinuierlich 1 x 100 mg pro Tag	365	365
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	Kontinuierlich 2 x 600 mg pro Tag	365	365
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	Kontinuierlich 1 x 450 mg pro Tag	365	365
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	In Zyklen: 75 mg/m²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	In Zyklen: 500 mg/m²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	In Zyklen: 25 – 30 mg/m ²	52 Zyklen à 7 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	In Zyklen: Cisplatin: 75 – 100 mg/m² Docetaxel: 75 mg/m²	17 Zyklen à 21 Tage	Cisplatin: 1 Tag je Zyklus Docetaxel: 1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	In Zyklen: Cisplatin: 75 – 100 mg/m² Paclitaxel: 175 mg/m²	17 Zyklen à 21 Tage	Cisplatin: 1 Tag je Zyklus Paclitaxel: 1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	In Zyklen: Cisplatin: 75 - 100 mg/m² Vinorelbin: 25 - 30 mg/m²	17 Zyklen à 21 Tage	Cisplatin: 1 Tag je Zyklus Vinorelbin: 2 Tage je Zyklus
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m² Docetaxel: 75 mg/m²	17 Zyklen à 21 Tage	Carboplatin: 1 Tag je Zyklus Docetaxel: 1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m² Paclitaxel: 175 mg/m²	17 Zyklen à 21 Tage	Carboplatin: 1 Tag je Zyklus Paclitaxel: 1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt.	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m² Vinorelbin: 25 – 30 mg/m²	17 Zyklen à 21 Tage	Carboplatin: 1 Tag je Zyklus Vinorelbin: 2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt.	Kontinuierlich	365	365

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Non-Small Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlungsmodi für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien werden basierend auf den jeweiligen Fachinformationen (spezifischer Abschnitt für NSCLC), der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung und den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib dargestellt. (1-11)

Da in den Fachinformationen jeweils keine Angaben zur maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht werden, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr normiert.

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffe

Zu bewertendes Arzneimittel (Lorlatinib)

Laut der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 100 mg Lorlatinib täglich. Bei Zugrundelegung von 365 Tagen pro Kalenderjahr mit einer kontinuierlichen Einnahme ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr. (9)

Zweckmäßige Vergleichstherapien (Alectinib, Ceritinib, Docetaxel, Pemetrexed, Vinorelbin, Cisplatin mit Docetaxel, Cisplatin mit Paclitaxel, Cisplatin mit Vinorelbin, Carboplatin mit Docetaxel, Carboplatin mit Paclitaxel und Carboplatin mit Vinorelbin, Best-Supportive-Care)

Alectinib

Gemäß der Fachinformation von Alectinib liegt die empfohlene Dosis bei 1.200 mg pro Tag. Da keine maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation angegeben ist, wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen. Es ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr. (11)

Ceritinib

Laut der Fachinformation von Ceritinib liegt die empfohlene Dosis bei 450 mg pro Tag. Da keine maximale Behandlungsdauer in der Fachinformation angegeben ist, wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen. Es ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr. (8)

Docetaxel

In der Fachinformation für Docetaxel liegt die empfohlene Dosis bei 75 mg/m² einmal pro 21-Tage-Zyklus. Laut Fachinformation wird Docetaxel einmal an Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr, bzw. 17 Behandlungstage pro Jahr. (2)

Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation für Pemetrexed wird eine Dosierung von 500 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (7)

Vinorelbin

In der Fachinformation für Vinorelbin wird eine Dosierung von $25-30 \text{ mg/m}^2$ in einem einwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 7 Tagen ergeben sich 52 Behandlungszyklen, entsprechend 52 Behandlungstagen pro Jahr. (10)

Cisplatin

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib erfolgt die Gabe von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum mit einer Cisplatin-Dosis von 75 – 100 mg/m². Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (1, 4)

<u>Docetaxel</u> (+Cisplatin)

Gemäß der Fachinformation für Docetaxel wird eine Dossierung von 75 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (2)

Paclitaxel (+Cisplatin)

In der Fachinformation für Paclitaxel wird eine Dosierung von 175 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (3)

<u>Vinorelbin (+Cisplatin)</u>

Gemäß der Fachinformation für Vinorelbin wird eine Dosierung von 25 – 30 mg/m² pro Gabe an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen mit insgesamt 34 Behandlungstagen für Vinorelbin pro Jahr. (10)

Carboplatin

Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie dar und es finden sich in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen.(5)

Die Dosierung für Carboplatin wurde für das vorliegende Dossier der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BAs entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m² in einem dreiwöchentlichen Zyklus. (5)

<u>Docetaxel</u> (+Carboplatin)

In der Fachinformation für Docetaxel wird eine Dossierung von 75 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (2)

Paclitaxel (+Carboplatin)

In der Fachinformation für Paclitaxel wird eine Dossierung von 175 mg/m² in einem dreiwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Jahr. (3)

Vinorelbin (+Carboplatin)

In der Fachinformation für Vinorelbin werden $25 - 30 \text{ mg/m}^2$ pro Gabe an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17 Behandlungszyklen, entsprechend 34 Behandlungstagen für Vinorelbin pro Jahr. (10)

BSC

Die Behandlungsart und –dauer sowie die Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung medikamentöser bzw. nicht-medikamentöser Therapieformen. Man geht davon aus, dass diese Leistungen im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) gemäß § 37b Sozialgesetzbuch (SGB) V täglich an 365 Tagen im Jahr nötig sind. (6)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)		
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	Kontinuierlich	365		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Kontinuierlich	365		
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Kontinuierlich	365		
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	In Zyklen: Einmal pro 21-Tage-Zyklus	17		
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	In Zyklen: Einmal pro 21-Tage-Zyklus	17		
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	In Zyklen: Einmal pro 7-Tage-Zyklus	52		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Cisplatin: In Zyklen: Einmal pro Zyklus Docetaxel: In Zyklen: Einmal pro Zyklus	Cisplatin: 17 Docetaxel: 17
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Cisplatin: In Zyklen: Einmal pro Zyklus Paclitaxel: In Zyklen: Einmal pro Zyklus	Cisplatin: 17 Paclitaxel: 17
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Cisplatin: In Zyklen: Einmal pro Zyklus Vinorelbin: In Zyklen: Zweimal pro Zyklus	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Carboplatin: In Zyklen: Einmal pro Zyklus Docetaxel: In Zyklen: Einmal pro Zyklus	Carboplatin: 17 Docetaxel: 17
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Carboplatin: In Zyklen: Einmal pro Zyklus Paclitaxel: In Zyklen: Einmal pro Zyklus	Carboplatin: 17 Paclitaxel: 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Carboplatin: In Zyklen: Einmal pro Zyklus Vinorelbin: In Zyklen: Zweimal pro Zyklus	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt.	Kontinuierlich	365

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Non-Small Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten- des Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwen- dungsgebiet inter- national gebräuch- lichen Maßes)
Zu bewertende	s Arzneimittel			
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	365	1 x 100 mg täglich; entsprechend 1 Tablette à 100 mg täglich	1 x 100 mg/Tag an 365 Tagen = 36.500 mg; entsprechend 365 Tabletten à 100 mg
Zweckmäßige V	Vergleichstherapie			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	365	2 x 600 mg täglich; entsprechend 8 Hartkapseln à 150 mg täglich	2 x 600 mg/Tag an 365 Tagen = 438.000 mg; entsprechend 2.920 Hartkapseln à 150 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten- des Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwen- dungsgebiet inter- national gebräuch- lichen Maßes)
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	365	1 x 450 mg täglich; entsprechend 3 Tabletten à 150 mg	1 x 450 mg/Tag an 365 Tagen = 164.250 mg; entsprechend 1.095 Tabletten à 150 mg
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	17	75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 160 mg	1 x 142,5 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten- des Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwen- dungsgebiet inter- national gebräuch- lichen Maßes)
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	17	500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg; entsprechend 2 Durchstech- flaschen mit je 500 mg	1 x 950 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 16.150 mg; entsprechend 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	52	25 – 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 mg – 57 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 50 mg bis 1 Durchstech- flasche mit 50 mg und 1 Durchstech- flasche mit 10 mg	1 x 47,5 mg bis 1 x 57 mg/Zyklus bei 52 Zyklen = 2.470 – 2.964 mg; entsprechend 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 52 Durchstechflaschen mit je 10 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten- des Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwen- dungsgebiet inter- national gebräuch- lichen Maßes)
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Cisplatin: 17 Docetaxel: 17	Cisplatin: 75 – 100 mg/m² x 1,90 m² = 142,5 – 190 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 100 mg + 1 Durchstech- flasche mit 50 mg bzw. 2 Durchstech- flaschen mit 100 mg Docetaxel: 75 mg/m² x 1,90 m² = 142,5 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 160 mg.	Cisplatin: 1 x 142,5 mg bis 1 x 190 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg bis 3.230 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg Docetaxel: 1 x 142,5 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische,	Cisplatin: 17	Cisplatin: 75 – 100 mg/m² x 1,90 m² = 142,5 – 190 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 100 mg +1 Durchstech- flasche mit 50 mg bis 2 Durchstech- flaschen mit 100 mg	Cisplatin: 1 x 142,5 mg bis 1 x 190 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg bis 3.230 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg bzw. 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten- des Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwen- dungsgebiet inter- national gebräuch- lichen Maßes)
	systemische Therapie infrage kommt	Paclitaxel: 17	Paclitaxel: 175 mg/m² x 1,90 m² = 332,5 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 300 mg + 2 Durchstech- flaschen mit je 30 mg	Paclitaxel: 1 x 332,5 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 5.652,5 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34	Cisplatin: 75 – 100 mg/m² x 1,90 m² = 142,5 – 190 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 100 mg + 1 Durchstech- flasche mit 50 mg bis 2 Durchstech- flaschen mit 100 mg Vinorelbin: 25 – 30 mg/m² x 1,90 m² = 47,5 – 57 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 50 mg bis 1 Durchstech- flasche mit 50 mg his 1 Durchstech- flasche mit 50 mg + 1 Durchstech- flasche mit 10 mg	Cisplatin: 1 x 142,5 mg bis 1 x 190 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg bis 3.230 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg Vinorelbin: 2 x 47,5 mg bis 2 x 57 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 1.615 mg bis 1.938 mg; entsprechend 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten- des Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwen- dungsgebiet inter- national gebräuch- lichen Maßes)
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Carboplatin: 17 Docetaxel: 17	Carboplatin: 500 mg/m² x 1,90 m² = 950 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 600 mg + 1 Durchstech- flasche mit 450 mg Docetaxel: 75 mg/m² x 1,90 m² = 142,5 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 160 mg	Carboplatin: 1 x 950 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 16.150 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg Docetaxel: 1 x 142,5 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 2.422,5 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Carboplatin: 17 Paclitaxel: 17	Carboplatin: 500 mg/m² x 1,90 m² = 950 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 600 mg + 1 Durchstech- flasche mit 450 mg Paclitaxel: 175 mg/m² x 1,90 m² = 332,5 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 300 mg + 2 Durchstech- flaschen mit je 30 mg	Carboplatin: 1 x 950 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 16.150 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg Paclitaxel: 1 x 332,5 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 5.652,5 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten- des Arznei- mittel, zweck- mäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwen- dungsgebiet inter- national gebräuch- lichen Maßes)
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34	Carboplatin: 500 mg/m² x 1,90 m² = 950 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 600 mg + 1 Durchstech- flasche mit 450 mg Vinorelbin: 25 - 30 mg/m² x 1,90 m² = 47,5 - 57 mg; entsprechend 1 Durchstech- flasche mit 50 mg bis 1 Durchstech- flasche mit 50 mg + 1 Durchstech- flasche mit 10 mg	Carboplatin: 1 x 950 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 16.150 mg; entsprechend 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg Vinorelbin: 2 x 47,5 mg bis 2 x 57 mg/Zyklus bei 17 Zyklen = 1. 615 mg - 1.938 mg; entsprechend 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt.	365	Einmal täglich	365 Tage pro Patient

a: Berechnung inklusive des Verwurfs

Alle Angaben. mg/m² beziehen sich auf die Körperoberfläche (KOF)

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Non-Small Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Angaben zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-15 werden basierend auf den jeweiligen Fachinformationen (spezifischer Abschnitt für NSCLC), der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung und den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib dargestellt. (1-11)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich durch Multiplikation des Verbrauchs pro Gabe mit den Behandlungstagen pro Jahr.

 $Verbrauch\ pro\ Gabe\ x\ Behandlungstage\ pro\ Jahr = Jahresdurchschnittsverbrauch\ pro\ Patient$

Die ALK-Inhibitoren Lorlatinib, Alectinib und Ceritinib werden jeweils unabhängig von der Körperoberfläche dosiert. Der Einsatz von BSC erfolgt patientenindividuell. Für die Kostenberechnung der zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg zugrunde gelegt. (12) Entsprechend der Formel von Dubois & Dubois (13) resultiert für die Körperoberfläche KOF [m²]:

$$KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$
 (G = Gewicht in kg, H = Körpergröße in cm)
 $KOF = 1,90 \ m^2$ (gerundet auf 2 Nachkommastellen)

Da in den Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen keine maximale Behandlungsdauer angegeben wird sowie die Behandlung bis zum Krankheitsprogress bzw. bis zur Unverträglichkeit fortgeführt werden soll, welche sich patientenindividuell unterscheidet, wird jeweils von einer kontinuierlichen Therapiedauer über ein Jahr hinweg gemäß Verfahrensordnung ausgegangen. (14)

Nachfolgend werden das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien hinsichtlich der verfügbaren Wirkstärken charakterisiert. Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapieund patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten pro Behandlungstag.

Zu bewertendes Arzneimittel (Lorlatinib)

Lorlatinib wird täglich in einer Wirkstärke von 100 mg als orale Verabreichungsform gegeben, wodurch sich bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg (365 Tabletten) ergibt. (9)

100 mg x 365 Behandlungstage pro Jahr = 36.500 mg pro Jahr

Zweckmäßige Vergleichstherapien:

Die Mehrheit der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird individuell nach der Körperoberfläche (KOF) des Patienten dosiert und verabreicht. Wie oben aufgeführt, wird bei den folgenden Berechnungen die KOF eines unisex-Standardpatienten (1,90 m²) zugrunde gelegt. Alectinib und Ceritinib werden wie Lorlatinib unabhängig von der KOF mit einer Standarddosis verabreicht. BSC wird patientenindividuell angewendet.

Alectinib

Alectinib wird täglich in einer Wirkstärke von 1.200 mg als orale Verabreichungsform gegeben, wodurch sich bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 438.500 mg (2.920 Hartkapseln) ergibt. (11)

8 Hartkapseln pro Tag x 150 mg pro Kapsel x 365 Behandlungstage pro Jahr = 438.500 mg pro Jahr

Ceritinib

Ceritinib wird täglich in einer Wirkstärke von 450 mg als orale Verabreichungsform gegeben, wodurch sich bei einer kontinuierlichen Verabreichung über 365 Behandlungstage ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 164.250 mg (1.095 Tabletten) ergibt. (8)

3 Tabletten pro Tag x 150 mg pro Tablette x 365 Behandlungstage pro Jahr = 164.250 mg pro Jahr

Docetaxel

Gemäß der Fachinformation für Docetaxel erfolgt die Docetaxel-Monotherapie mit einer Dosis von 75 mg/m² KOF in einem dreiwöchigen Zyklus. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich ein Verbrauch von 142,5 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für 17 Zyklen insgesamt 2.422,5 mg Docetaxel, und verbraucht inklusive Verwurf 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel pro Jahr. (2)

 $75 \text{ mg/m}^2 \text{ x } 1,90 \text{ m}^2 \text{ x } 17 \text{ Behandlung stage pro Jahr} = 2.422,5 \text{ mg pro Jahr}$

Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation für Pemetrexed erfolgt die Pemetrexed-Monotherapie mit einer Dosis von 500 mg/m² KOF in einem dreiwöchigen Zyklus. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich ein Verbrauch von 950 mg pro Zyklus, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für 17 Zyklen insgesamt 16.150 mg Pemetrexed. Inklusive Verwurf werden 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed pro Jahr verbraucht. (7)

 $500 \text{ mg/m}^2 \text{ x } 1,90 \text{ m}^2 \text{ x } 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 16.150 \text{ mg pro Jahr}$

Vinorelbin

Gemäß der Fachinformation erfolgt die Monotherapie mit Vinorelbin wöchentlich mit einer Dosis von 25 – 30 mg/m² KOF. (10) Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich ein Verbrauch von 47,5 – 57 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin bis einer Durchstechflasche mit 50 mg sowie einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für 52 Zyklen insgesamt zwischen 2.470 – 2.964 mg Vinorelbin. Inklusive Verwurf werden 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin pro Jahr verbraucht. (10)

 $25 - 30 \text{ mg/m}^2 \text{ x } 1,90 \text{ m}^2 \text{ x } 52 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.470 - 2.964 \text{ mg pro Jahr}$

Cisplatin

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib erfolgt die Gabe von Cisplatin in Kombination mit einer Dosierung von 75 – 100 mg/m² KOF. Es wird analog dem Vorgehen des G-BA bei jeder Cisplatin-Kombinationstherapie dieselbe Spanne verwendet. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich ein Cisplatin-Verbrauch von 142,5 – 190 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 100 mg Cisplatin sowie einer Durchstechflasche mit 50 mg Cisplatin bis 2 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin. Ein unisex-Standardpatient verbraucht demnach jährlich für 17 Zyklen zwischen 2.422,5 – 3.230 mg Cisplatin. Inklusive Verwurf werden demzufolge zwischen 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin und 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg Cisplatin bis 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin verbraucht. (4)

 $75 - 100 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.422,5 - 3.230 \text{ mg pro Jahr}$

Docetaxel (+Cisplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich bei einer Dosierung von 75 mg/m² ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach

jährlich für 17 Zyklen 2.422,5 mg Docetaxel. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel verbraucht. (2)

 $75 \text{ mg/m}^2 \text{ x } 1,90 \text{ m}^2 \text{ x } 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.422,5 \text{ mg pro Jahr}$

Paclitaxel (+Cisplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt bei einer Dosierung von 175 mg/m² sich ein Paclitaxel-Verbrauch von 332,5 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 300 mg Paclitaxel und zwei Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich 5.652,5 mg Paclitaxel. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg Paclitaxel und 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel pro Jahr verbraucht. (3)

 $175 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 5.652,5 \text{ mg pro Jahr}$

Vinorelbin (+Cisplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich bei einer Dosierung von 25 – 30 mg/m² ein Vinorelbin-Verbrauch von 47,5 – 57,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für zwei Behandlungen pro Zyklus 1.615 – 1.938 mg Vinorelbin. Inklusive Verwurf werden demzufolge 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin und 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin pro Jahr verbraucht. (10)

 $25 - 30 \text{ mg/m}^2 \text{ x } 1,90 \text{ m}^2 \text{ x } 34 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 1.615 - 1.938 \text{ mg pro Jahr}$

Carboplatin

Die Kombinationstherapie aus Carboplatin und einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie dar und es finden sich daher in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen. (5)

Die Dosierung für Carboplatin wurde für das vorliegende Dossier der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BAs entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m² KOF. Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich ein Carboplatin-Verbrauch von 950 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 600 mg Carboplatin sowie einer Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich 16.150 mg Carboplatin. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg Carboplatin und 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg Carboplatin verbraucht.(5)

 $500 \text{ mg/m}^2 \text{ x } 1,90 \text{ m}^2 \text{ x } 17 \text{ Behandlung stage pro Jahr} = 16.150 \text{ mg pro Jahr}$

<u>Docetaxel</u> (+Carboplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich bei einer Dosierung von 75 mg/m² ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich 2.422,5 mg Docetaxel. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel verbraucht. (2)

 $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 \times 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.422,5 \text{ mg pro Jahr}$

Paclitaxel (+Carboplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich bei einer Dosierung von 175 mg/m² ein Paclitaxel-Verbrauch von 332,5 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 300 mg Paclitaxel und zwei Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich 5.652,5 mg Paclitaxel. Inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg Paclitaxel und 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel pro Jahr verbraucht. (3)

 $175 \text{ mg/m}^2 \text{ x } 1,90 \text{ m}^2 \text{ x } 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 5.652,5 \text{ mg pro Jahr}$

Vinorelbin (+Carboplatin)

Für den unisex-Standardpatienten mit einer KOF von 1,90 m² ergibt sich bei einer Dosierung von 25 – 30 mg/m² ein Vinorelbin-Verbrauch von 47,5 – 57 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Ein unisex-Standardpatient benötigt demnach jährlich für zwei Behandlungen pro Zyklus 1.615 – 1.938 mg Vinorelbin, inklusive Verwurf werden demzufolge 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg sowie 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin pro Jahr verbraucht. (10)

 $25 - 30 \text{ mg/m}^2 \text{ x } 1,90 \text{ m}^2 \text{ x } 34 \text{ Behandlung stage pro Jahr} = 1.615 - 1.938 \text{ mg pro Jahr}$

BSC

Die Behandlungsart und –dauer sowie die Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung medikamentöser bzw. nicht-medikamentöser Therapieformen. Man geht davon aus, dass diese Leistungen im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) gemäß § 37b Sozialgesetzbuch (SGB) V täglich an 365 Tagen im Jahr nötig sind. (6)

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist 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 3-16: 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 Arzneimit	tel	
Lorlatinib (Pfizer)	Lorviqua® 100 mg: 6329.51 €Packung (1 Packung mit 30 Hartkapseln à 100 mg, N2) PZN: 14218582	7.370,56 € (1,77 €; 443,07 €)
Zweckmäßige Vergleichsth	erapie	
Alectinib	Alecensa® 150 mg: 6.399,38 €Packung (1 Packung mit 240 Hartkapseln à 150 mg, N2) PZN: 13830826	6.035,41 € (1,77 €; 362,20 €)
Ceritinib	Zykadia [®] 150 mg: 5.504,20 €Packung (1 Packung mit 90 Hartkapseln à 150 mg, keine Normgröße) PZN: 13864104	5.502,43 € (1,77 €)
Docetaxel	Docetaxel 160 mg: 1.397,30 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 11524054	1.220,09 € (1,77 €; 62,79 €; 109,65 €)
Pemetrexed	ALIMTA® 500 mg: 2.533,24 € (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; N1) PZN: 03753361	1.951,44 € (1,77 €; 121,00 €; 202,00 € 257,03 €)
Vinorelbin	Vinorelbin 50 mg: 156,38 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 12476736	136,21 € (1,77 €; 6,90 €; 11,50 €)
Vinorelbin	Vinorelbin 10 mg: 40,03 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 10264711	34,58 € (1,77 €; 1,38 €; 2,30 €)
Cisplatin + Docetaxel	76,26 €Durchstechflasche Cisplatin accord 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955	71,39 € (1,77 €; 3,10 €)

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
	47,40 €Durchstechflasche Cisplatin Neocorp 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03736227	41,02 € (1,77 €; 1,73 €; 2,88 €)
	1.397,30 €Durchstechflasche Docetaxel 160 mg (1 Durchstechflasche mit 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 11524054	1.220,09 € (1,77 €; 62,79 €; 109,65 €)
Cisplatin + Paclitaxel	76,26 €Durchstechflasche Cisplatin accord 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955	71,39 € (1,77 €; 3,10 €)
	47,40 €Durchstechflasche Cisplatin Neocorp 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03736227	41,02 € (1,77 €; 1,73 €; 2,88 €)
	1.045,26 €Durchstechflasche Celltaxel 6 mg/ml (1 Durchstechflasche mit 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00128527	994,41 € (1,77 €; 49,08 €)
	115,16 €Durchstechflasche Paclitaxel Kabi 6 mg/ml (1 Durchstechflasche mit 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 05497494	108,45 € (1,77 €; 4,94 €)

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
Cisplatin	76,26 €Durchstechflasche	71,39 €
+ Vinorelbin	Cisplatin accord 100 mg (1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955	(1,77 €; 3,10 €)
	47,40 €Durchstechflasche	41,02 €
	Cisplatin Neocorp 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03736227	(1,77 €; 1,73 €; 2,88 €)
	156,38 €Durchstechflasche Vinorelbin 50 mg (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 12476736	136,21 € (1,77 €; 18,40 €)
	40,03 €Durchstechflasche Vinorelbin 10 mg (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 10264711	34,58 € (1,77 €; 3,68 €)
Carboplatin	300,52 €Durchstechflasche	285,01 €
+ Docetaxel	Carboplatin onkovis 600 mg (1 Durchstechflasche mit 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 0357400	(1,77 €; 13,74 €)
	228,46 €Durchstechflasche	216,37 €
	Carboplatin onkovis 450 mg (1 Durchstechflasche mit 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00344107	(1,77 €; 10,32 €)
	1.397,30 €Durchstechflasche	1.220,09 €
	Docetaxel 160 mg: (1 Durchstechflasche mit 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 11524054	(1,77 €; 62,79 €; 109,65 €)

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
Carboplatin	300,52 €Durchstechflasche	285,01 €
+ Paclitaxel	Carboplatin onkovis 600 mg (1 Durchstechflasche mit 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 0357400	(1,77 €; 13,74 €)
	228,46 €Durchstechflasche	216,37 €
	Carboplatin onkovis 450 mg (1 Durchstechflasche mit 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00344107	(1,77 €; 10,32 €)
	1.045,26 €Durchstechflasche	994,41 €
	Celltaxel 6 mg/ml (1 Durchstechflasche mit 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00128527	(1,77 €; 49,08 €)
	115,16 €Durchstechflasche	108,45 €
	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml (1 Durchstechflasche mit 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 05497494	(1,77 €; 4,94 €)
Carboplatin	300,52 €Durchstechflasche	285,01 €
+ Vinorelbin	Carboplatin onkovis 600 mg (1 Durchstechflasche mit 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 0357400	(1,77 €; 13,74 €)
	228,46 €Durchstechflasche	216,37 €
	Carboplatin onkovis 450 mg (1 Durchstechflasche mit 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00344107	(1,77 €; 10,32 €)
	156,38 €Durchstechflasche Vinorelbin 50 mg: (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 12476736	136,21 € (1,77 €; 18,40 €)
	40,03 €Durchstechflasche Vinorelbin 10 mg: (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 10264711	34,58 € (1,77 €; 1,38 €; 2,30 €)

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
BSC	Tagessatz vollständige Versorgung SAPV: 225,00 €	225,00 €

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch

- a: Rabatt nach § 130 SGB V
- b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V
- d: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a Abs. 3a SGB V
- e: Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V

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

Stand: 01.02.2019 ausgenommen Lorlatinib

Quelle: (15)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben der Arzneimittel bis auf Lorlatinib wurden der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Stand vom 01.02.2019 entnommen. (15) Für BSC wurde die Tagespauschale des Vertrags über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein für die Kostendarstellung herangezogen. (6) Für die Wirkstoffe Alectinib, Ceritinib und Brigatinib sind jeweils noch keine Generika verfügbar. Für die anderen ZVT wurden die preisgünstigsten Generika (unter Berücksichtigung der Rabatte) ausgewählt. Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparats werden jeweils die größten verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Berechnung herangezogen.

Die Kosten für Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

GKV-Kosten des Arzneimittels =

Apothekenverkaufspreis – Apothekenabschlag $(1,77 \in)$ – weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte

Der Apothekenverkaufspreis von Lorlatinib beträgt 7.815,40 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer), Zur Berechnung der effektiven Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2018 1,77 € (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a).

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels

Arzneimittel	Hersteller abgabe- preis in Euro	Abschlag in Euro	Apotheken einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zu bewertendes Arzne	imittel		1	•	1	1
Lorlatinib	6.329,51 €	443,07 €	6.368,01 €	1,77 €	7.815,40 €	7.370,56 €
Zweckmäßige Vergleic	hstherapie					
Alectinib ALECENSA® 150 mg	5174,24 €	362,20 €	5.212,74 €	1,77 €	6.399,38 €	6.035,41 €
Ceritinib ZYKADIA®150 mg	4.443,90 €	0,00 €;	4.482,40 €	1,77 €	5.504,20 €	5.502,43 €
Docetaxel Docetaxel axios 160 mg/ml	1.096,50 €	65,79 € ; 109,65 €	1.131,74 €	1,77 €	1.397,30 €	1.220.09 €
Pemetrexed ALIMTA® 500 mg	2020,00 €	121,00 €; 202,00 € 257,03 €	2.058,50 €	1,77 €	2.533,24 €	1.951,44 €
Vinorelbin Vinorelbin Pharma Resources GmbH 50 mg	115,00 €	6,90 € ; 11,50 €	119,32 €	1,77 €	156,38 €	136,21 €
Vinorelbin Vinorelbin ratiopharm 10 mg	22,98 €	1,38 €; 2,30 €	24,40 €	1,77 €	40,03 €	34,58 €
Cisplatin Cisplatin Accord 100 mg	51,62 €	3,10 €	53,95 €	1,77 €	76,26 €	71,39 €
Cisplatin Cisplatin Neocorp 50 mg	28,80 €	1,73 €; 2,88 €	30,41 €	1,77 €	47,40 €	41,02 €
Paclitaxel Celltaxel STADA 300 mg	818,05 €	49,08 €	844,52 €	1,77 €	1.045,26 €	994,41 €
Paclitaxel Paclitaxel Kabi 30 mg	82,39 €	4,94 €	85,69 €	1,77 €	115,16 €	108,45 €
Carboplatin Carboplatin onkovis 600 mg	229,01 €	13,74 €	236,92 €	1,77 €	300,52 €	285,01 €

Arzneimittel	Hersteller abgabe- preis in Euro	Abschlag in Euro	Apotheken einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
Carboplatin Carboplatin onkovis 450 mg	172,01 €	10,32 €	178,13 €	1,77 €	228,46 €	216,37 €
BSC	Tagessatz vollständige Versorgung SAPV: 225,00 €					

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch

- a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag.
- b: Rabatt nach § 130 SGB V
- c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs.1 SGB V
- d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs.3b SGB V
- e: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a Abs.3a SGB V
- f: Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß
- § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V

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

Quellen: (6, 15)

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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 bewertende	s Arzneimittel			
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	entfällt	-	-
Zweckmäßige \	Vergleichstherapie			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	entfällt	-	-
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Begleitmedikation: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	6	102
		Begleitmedikation: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg).	21	365
		Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed- Dosis fortgesetzt werden.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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
		Begleitmedikation: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.	Einmal nach jedem 3. Zyklus	6
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52
Cisplatin +	Erwachsene Patienten mit	Cisplatin		
Docetaxel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1	17
		Docetaxel		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Cisplatin +	Erwachsene Patienten mit	Cisplatin		
Paclitaxel	ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI;	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
	oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung 375 ml/Tag	1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 1/Tag	1	17
		Paclitaxel	I	
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (oder i.v.)	2	34
		Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z. B. Chlorpheniramin)	1	17
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg i.v. (oder Cimetidin 300 mg i.v.)	1	17
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Cisplatin +	Erwachsene Patienten mit	Cisplatin		
Vinorelbin	ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI;	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
	oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere	Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	1	17
	antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1	17
		Vinorelbin		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34
Carboplatin +	Erwachsene Patienten mit	Carboplatin		
Docetaxel	ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI;	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
	oder Crizotinib und mindestens einem anderen	Docetaxel		
	ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
Carboplatin +	Erwachsene Patienten mit	Carboplatin		
Paclitaxel	ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Paclitaxel		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (oder i.v.)	1	17

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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
		Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z. B. Chlorpheniramin)	1	17
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg i.v. (oder Cimetidin 300 mg i.v.)	1	17
Carboplatin +	Erwachsene Patienten mit	Carboplatin		
Vinorelbin	Vinorelbin ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI;	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
	oder Crizotinib und	Vinorelbin		
	mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt.	entfällt	-	-

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Non-Small Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

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

Zusätzliche GKV-Leistungen

Aus der jeweiligen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter entsprechender Therapie entnommen. Für die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden nur diejenigen Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Leistungen, die bei allen Therapien durchgeführt werden, wie z. B. Routineuntersuchungen oder ambulante Betreuung, wurden nicht in die Rechnung mitaufgenommen.

Testung auf eine ALK-Mutation

Sowohl in der deutschen S3-Leitlinie als auch in internationalen Leitlinien wird für eine adäquate Therapie des nicht kurativ behandelbaren nicht-plattenepithelialen NSCLC und des Plattenepithelkarzinoms bei Nicht/Leichtrauchern die Untersuchung von molekularpathologischen Veränderungen empfohlen. Vor Beginn der Erstlinientherapie werden Patienten auf EGFR-Mutationen, ALK/ROS1-Fusionen und BRAF V600-Mutationen untersucht. (16-22) Nur bei einem ALK-positivem Rezeptorstatus kommt eine zielgerichtete Therapie mit den ALK-Inhibitoren Lorlatinib, Alectinib oder Ceritinib infrage.

Da die Testung des Mutationsstatus somit eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie beim nicht kurativ behandelbaren nicht-plattenepithelialen NSCLC und des Plattenepithelkarzinoms bei Nicht/Leichtrauchern NSCLC darstellt und es deshalb als eine Routineuntersuchung vor der Erstlinientherapie bzw. bei Wechsel der Erhaltungstherapie mit einer der genannten Substanzen angesehen werden kann, werden die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten für die Testung des Mutationsstatus im Nachfolgenden nicht aufgeführt.

Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien, die nicht eingenommen werden sondern parenteral appliziert werden, wurde gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 01.01.2015) der Zuschlag von 81,00 € für die Herstellung Zytostatika-haltiger, parenteraler Zubereitungen berechnet. (23)

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

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung: Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin	81,00 €
Prämedikation Cisplatin: Mannitol 10 % InfLsg. (MANNITOL Inf Lsg. 10)	9,11 €pro Behandlungstag; 17 Behandlungstage pro Jahr: 154,87 €
Prämedikation Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % InfLsg. (ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P InjLösung 10 x 1.000 ml bzw. 10 x 500 ml)	9,77 – 15,12 €pro Behandlungstag; 17 Behandlungstage pro Jahr: 166,16 – 257,06 €
Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (Dexamethason TAD 20 mg Tabletten)	4,67 €pro Behandlungstag; 79,41 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin 50 mg i.v. (Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml Injektionslösung)*	3,03 €pro Behandlungstag; 51,10 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Prämedikation Paclitaxel: Ranitidin 50 mg i.v. (RANITIC Injekt 50 mg)	2,61 €pro Behandlungstag; 44,40 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Prämedikation Pemetrexed: Dexamethason 4 mg (zweimal täglich) (Dexamethason acis 4 mg Tabletten)	1,55 €pro Behandlungstag; 78,99 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Prämedikation Pemetrexed: Folsäure Tabletten (400 μg) (Folverlan 0,4 mg 100 Tabletten)	0,12 €pro Behandlungstag; 45,22 €pro Jahr
Prämedikation Pemetrexed: Vitamin B12 (1.000 μg) i.m. (B12 ASMEDIC Ampullen)	0,67 €pro Behandlungstag; 6 Behandlungstage pro Jahr: 4,03 €

*Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe aktuell kein Diphenhydramin zur intravenösen Anwendung gelistet ist, wird für die Kostendarstellung Dimenhydrinat als vergleichbares Antihistaminikum gewählt. Stand: 01.02.2019 (23, 15)

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

Zur Berechnung der Zubereitung von Infusionslösungen wurden die Zuschläge jeweils aus der Hilfstaxe entnommen. (23)

Begleitmedikation für die Therapie mit Cisplatin:

Gemäß der Fachinformation für Cisplatin muss bei den Cisplatin-Kombinationstherapien eine Hydrierung und eine forcierte Diurese ab Dosierungen von über 60 mg/m² KOF Cisplatin erfolgen. (1)

Natriumchlorid

Die Hydrierung bei der Cisplatin-Therapie wird mit 3 bis 4,4 Liter Flüssigkeit (NaCl 0,9 %) sichergestellt. Die Hydrierung wird einmal, aufgeteilt in eine Infusion vor Behandlungsbeginn und eine Infusion im Anschluss an die Behandlung, je Zyklus durchgeführt. Dies ergibt 17 Infusionen mit je 3 – 4,4 Liter jährlich.(1)

Tabelle 3-20: Natriumchlorid als Begleitmedikation für die Kombinationstherapie mit Cisplatin

Bezeichnung	ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P InjLösung 10 x 1.000 ml	ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P InjLösung 10 x 500 ml
Inhalt der Packung	10 x 1.000 ml (N2)	10 x 500 ml (N2)
Herstellerabgabepreis (ApU)	18,66 €	11,53 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	35,47 €	22,72 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €	-1,14 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-1,12 €	-0,69 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	32,58 €	20,89 €
Kosten je Flasche	3,26 €	2,09 €
Quelle:(15) Stand: 01.02.2019		

Mannitol

Neben einer Hydrierung ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine forcierte Diurese ab Dosierungen über 60 mg/m² KOF Cisplatin gemäß der Fachinformation für Cisplatin nötig. Einmal pro Zyklus werden 375 ml einer 10 %-igen Mannitol-Infusionslösung verabreicht. Dies ergibt 17 Infusionen jährlich. Alternativ wären 40 ml pro m² KOF 20 %-ige Mannitol-Infusionslösung möglich, was bezogen auf 1,90 m² KOF des unisex-Standardpatienten 76 ml pro Zyklus entspricht. (1)

Tabelle 3-21: Mannitol als Begleitmedikation für die Kombinationstherapie mit Cisplatin:

Bezeichnung	Mannitol InfLsg. 10 (Serumwerk)
Inhalt der Packung	10 x 500 ml (N2)
Herstellerabgabepreis (ApU)	61,30 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	106,22 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-5,31 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-3,68 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-6,13 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	91,10 €
Kosten je Flasche	9,11 €
Quelle: (15) Stand: 01.02.2019	

Begleitmedikation für die Therapie mit Paclitaxel:

Gemäß der Fachinformation für Paclitaxel ist bei einer Paclitaxel-Therapie eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin und Ranitidin angezeigt. (3) Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis pro Tagesdosis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt. (15)

Dexamethason

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Dexamethason als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 20 mg verabreicht. Bei 17 Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von 34 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason. (3)

Tabelle 3-22: Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	Dexamethason TAD 20 mg Tabletten	
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)	
Herstellerabgabepreis (ApU)	85,08 €	
Apothekenverkaufspreis (AVP)	118,55 €	
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €	
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	116,78 €	
Kosten je Tablette	2,34 €	
Quelle: (15) Stand: 01.02.2019		

Dimenhydrinat

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Diphenhydramin oder ein vergleichbares Antihistaminikum als Begleitmedikation einmal pro Zyklus i.v. verabreicht. Da in der Lauer-Taxe kein Diphenhydramin-Präparat zur intravenösen Anwendung mehr gelistet ist, wird Dimenhydrinat als vergleichbares Antihistaminikum gewählt. Bei der Auswahl eines adäquaten Präparats wurden die Molekulargewichte von Diphenhydramin und Dimenhydrinat sowie ein Verwurf berücksichtigt. Bei 17 Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von 17 Ampullen mit je 100 mg Dimenhydrinat. (3)

Tabelle 3-23: Dimenhydrinat als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml Injektionslösung (Rotexmedica)
Inhalt der Packung	5 x 2 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	5,37 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	17,78 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-0,32 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.3b SGB V]	-0,54 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	15,15 €
Kosten je Ampulle	3,03 €
Quelle:(15) Stand: 01.02.2019	

Ranitidin

Für die Therapie mit Paclitaxel wird Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich mit 50 mg intravenös verabreicht. Bei 17 Zyklen ergibt sich somit ein Verbrauch von 17 Ampullen mit je 50 mg Ranitidin. (3)

Tabelle 3-24: Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Bezeichnung	RANITIC Injekt (HEXAL) 50 mg
Inhalt der Packung	5 x 5 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis (ApU)	3,19 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	15,02 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	-0,19 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	12,92 €
Kosten je Ampulle	2,61 €
Quelle: (15) Stand: 01.02.2019	

Begleitmedikation für die Therapie mit Pemetrexed:

Gemäß der Fachinformation für Pemetrexed ist eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Vitamin B12 und Folsäure angezeigt. (7) Mithilfe der Lauer-Taxe wurde jeweils der günstigste Preis für die jeweilige Begleitmedikation ermittelt. (15)

Dexamethason

Für die Therapie mit Pemetrexed sollte eine Begleitmedikation mit Dexamethason zweimal täglich mit je 4 mg am Tag vor der Therapie, am Tag der Behandlung sowie einen Tag danach erfolgen. Somit ergeben sich 6 Behandlungen pro Zyklus bzw. 102 Tabletten à 4 mg pro Jahr. (7)

Tabelle 3-25: Dexamethason als Begleitmedikation für Pemetrexed

Bezeichnung	Dexamethason acis 4 mg Tabletten	
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 4 mg (N3)	
Herstellerabgabepreis (ApU)	53,96 €	
Apothekenverkaufspreis (AVP)	79,21 €	
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-1,77 €	
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	77,44 €	
Kosten je Tablette	0,77 €	
Quelle: (15) Stand: 01.02.2019		

Folsäure

Für die Therapie mit Pemetrexed sollte gemäß Fachinformation begleitend Folsäure (350 – $1.000\,\mu g$) oral eingenommen werden. Die Folsäuresupplementierung soll 5 Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe und mindestens 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Gabe erfolgen. Entsprechend wurde für die Jahrestherapiekosten eine tägliche Einnahme von Folsäure berechnet. Die handelsübliche Wirkstoffmenge für apothekenpflichtige Folsäurepräparate ist 400 μg bzw. 5 mg je Tablette. Es wird deshalb mit einer Tablette der Wirkstoffmenge 400 μg täglich an 365 Tagen gerechnet. (7)

Tabelle 3-26: Folsäure als Begleitmedikation für Pemetrexed

Bezeichnung	Folverlan 0,4 mg Tabletten	
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 0,4 mg (N3)	
Herstellerabgabepreis (ApU)	7,26 €	
Apothekenverkaufspreis (AVP)	15,15 €	
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1, 3a und 3b SGB V]	-2,00 €	
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	-0,76 €	
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	12,39 €	
Kosten je Tablette	0,12 €	
Quelle: (15) Stand: 01.02.2019		

Vitamin B12

Für die Therapie mit Pemetrexed sollte gemäß Fachinformation eine prophylaktische, intramuskuläre Gabe von Vitamin B12 in der Woche vor dem ersten Behandlungszyklus sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus erfolgen. Pro Gabe werden $1.000\,\mu g$ Vitamin B12 appliziert. Für ein Jahr ergeben sich somit 6 Behandlungszyklen mit Vitamin B12. (7)

Tabelle 3-27: Vitamin B12 als Begleitmedikation für Pemetrexed

Bezeichnung	B12 ASMEDIC Ampullen	
Inhalt der Packung	10 x 1 ml	
Herstellerabgabepreis (ApU)	3,24 €	
Apothekenverkaufspreis (AVP)	7,40 €	
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§130a Abs.1,3a und 3b SGB V]	-0,32 €	
Abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs.1 SGB V]	-0,37 €	
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	6,71 €	
Kosten je Ampulle	0,67 €	
Quelle: (15) Stand: 01.02.2019		

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (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 3-28: 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 Vergleichs- therapie)	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 A	rzneimittel			
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI.	entfällt	-	-
Zweckmäßige Ver	gleichstherapie			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	entfällt	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	entfällt		
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische,	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €- 1.425.195,00 €
	systemische Therapie infrage kommt	Summe:	1.377,00 €	280.908,00 €- 1.425.195,00 €
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	1.377,00 €	280.908,00 €- 1.425.195,00 €
	Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere	Begleitmedikation: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed- Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	78,99 €	16.113,72 €– 81.753,41 €
	antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Begleitmedikation: Täglich orale Gabe von Folsäure oder	45,22 €	9.225,59 €– 46.806,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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
		Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 µg). Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden.		
		Begleitmedikation: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus	4,03 €	821,30 €– 4.166,91 €
		Summe:	1.505,24 €	307.068,61 €- 1.557.921,64 €
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische,	Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	4.212,00 €	859.248,00 €- 4.359.420,00 €
	systemische Therapie infrage kommt	Summe:		859.248,00 €– 4.359.420,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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
Cisplatin +	Erwachsene Patienten	Cisplatin	•	
Docetaxel	mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €– 1.425.195,00 €
	als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und	Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	154,87 €	31.593,48 €– 160.290,45 €
	mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	166,16 €– 257,06 €	33.896,23 €– 266.054,00 €
		Docetaxel		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €- 1.425.195,00 €
		Summe:	3.075,03 €- 3.165,93 €	627.305,71 €- 3.276.734,45 €
Cisplatin +	Erwachsene Patienten	Cisplatin		
Paclitaxel	mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €- 1.425.195,00 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	154,87 €	31.593,48 €– 160.290,45 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	166,16 €– 257,06 €	33.896,23 €- 266.054,00 €
		Paclitaxel		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €– 1.425.195,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (oder i.v.)	79,41 €	16.199,72 €– 82.189,76 €
		Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z. B. Chlorpheniramin)	51,51 €	10.508,04 €– 53.312,85 €
		Ranitidin 50 mg i.v. (oder Cimetidin 300 mg i.v.)	44,40 €	9.058,42 – 45.958,14 €
		Summe:	3.250,35 €- 3.341,25 €	663.071,89 €- 3.458.195,20 €
Cisplatin +	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Cisplatin		
Vinorelbin		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €– 1.425.195,00 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	154,87 €	31.593,48 €– 160.290,45 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	166,16 €– 257,06 €	33.896,23 €– 266.054,00 €
		Vinorelbin		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.754,00 €	561.816,00 €– 2.850.390,00 €
		Summe:	4.452,03 €- 4.542,93 €	908.213,71 €- 4.701.929,45 €
Carboplatin +	Erwachsene Patienten	Carboplatin	1	<u>.</u>
Docetaxel	mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €– 1.425.195,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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
	als erste Therapie mit ALK-TKI; oder	Docetaxel	•	
	Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische,	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €– 1.425.195,00 €
	systemische Therapie infrage kommt	Summe:	2.754,00 €	561.816,00 €- 2.850.390,00 €
Carboplatin +	Erwachsene Patienten	Carboplatin		
Paclitaxel	mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €– 1.425.195,00 €
		Paclitaxel		
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €– 1.425.195,00 €
		Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg p.o. (oder i.v.)	79,41 €	16.199,72 €– 82.189,76 €
		Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder vergleichbares Antihistaminikum z. B. Chlorpheniramin)	51,51 €	10.508,04 €– 53.312,85 €
		Ranitidin 50 mg i.v. (oder Cimetidin 300 mg i.v.)	44,40 €	9.058,42 €– 45.958,14 €
		Summe:	2.929,32 €	597.582,18 €- 3.031.850,75 €
Carboplatin +	Erwachsene Patienten	Carboplatin	•	
Vinorelbin	mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	280.908,00 €- 1.425.195,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	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
	Alectinib oder Ceritinib	Vinorelbin		,
	als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische,	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.754,00 €	561.816,00 €– 2.850.390,00 €
systemische Therapie infrage kommt	systemische Therapie	Summe:	4.131,00 €	842.724,00 €- 4.275.585,00 €
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt.	entfällt		

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 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, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2, Tabelle 3-12) 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 3-29: 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 Arzı	neimittel		
Lorlatinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren	89.675,15 €	22.598.136,96 € 114.694.512,59 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK- TKI.	entfällt	entfällt
Summe		89.675,15 €	22.598.136,96 € 114.694.512,59 €
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie		
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren	73.430,82 €	14.979.887,62€– 76.000.900,43 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK- TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	entfällt	-
Summe	1	73.430,82 €	14.979.887,62 €- 76.000.900,43 €
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren	66.946,23 €	13.657.031,26 €– 69.289.349,78 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK- TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	entfällt	
Summe		66.946,23 €	13.657.031,26 €– 69.289.349,78 €

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
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste	20.741,53 €	4.231.272,12 €- 21.467.483,55 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	1.377,00 €	280.908,00 €– 1.425.195,00 €
Summe		22.118,53 €	4.512.180,12 €- 22.892.678,55 €
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste	66.348,96 €	13.535.187,84 €– 68.671.173,60 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	1.505,24 €	307.068,61 €– 1.557.921,64 €
Summe		67.854,20 €	13.842.256,45 €- 70.229.095,24 €
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK- TKI; für die eine weitere	7.082,92 €- 8.881,08 €	1.444.915,68 €– 9.191.917,80 €
Zusätzliche GKV- Kosten	antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	4.212,00 €	859.248,00 €– 4.359.420,00 €
Summe		11.294,92 €- 13.093,08 €	2.304.163,68 €- 13.551.337,80 €
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste	22.652,50 €– 23.168,79 €	4.621.110,00 €– 23.979.697,65 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	3.075,03 €- 3.165,93 €	627.305,71 €– 3.276.734,45 €
Summe		25.727,53 €– 26.334,72 €	5.248.415,71 €- 27.256.432,10 €

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
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste	22.503,24 €– 23.019,53 €	4.590.660,96 €– 23.825.213,55 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	3.250,35 €- 3.341,25 €	663.071,89 €– 3.458.195,20 €
Summe		25.753,59 €– 26.360,78 €	5.253.732,85 €- 27.283.408,75 €
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren	6.542,11 €– 8.234,12 €	1.334.590,44 €– 8.522.314,20 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK- TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	4.452,03 €- 4.542,93 €	908.213,71 €– 4.701.929,45 €
Summe		10.994,14 €– 12.777,05 €	2.242.804,15 €- 13.224.243,65 €
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste	29.264,99 €	5.970.057,96 €– 30.289.264,65 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	2.754,00 €	561.816,00 €– 2.850.390,00 €
Summe		32.018,99 €	6.531.873,96 €– 33.139.654,65 €
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste	29.115,05 €	5.939.470,20 €– 30.134.076,75 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	2.929,32 €	597.582,18 €– 3.031.850,75 €
Summe	1	32.044,37 €	6.537.053,38 €- 33.165.927,50 €

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

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
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste	13.154,60 €– 14.330,32 €	2.683.538,40 €- 14.831.881,20 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie infrage kommt	4.131,00 €	842.724,00 €– 4.275.585,00 €
Summe		17.285,60 €– 18.461,32 €	3.526.262,40 €– 19.107.466,20 €
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren	82.125,00 €	3.942.000,00 €- 20.038.500,00 €
Zusätzliche GKV- Kosten	Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK- TKI; für die eine weitere antineoplastische, systemische Therapie nicht infrage kommt	entfällt	_
Summe		82.125,00 €	3.942.000,00 €- 20.038.500,00 €

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt

Im Folgenden werden die GKV-Jahresgesamtkosten pro Patient die sowie GKV-Jahresgesamtkosten für die Zielpopulation des zu beurteilenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt. Bei Lorlatinib, Alectinib und Ceritinib handelt es sich jeweils um kontinuierliche Therapieformen. Deshalb basiert die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht auf ganzen Packungen sondern auf der benötigten Anzahl an Tabletten bzw. Hartkapseln. Bei den parenteral zu applizierenden Wirkstoffen ist der Verbrauch an Durchstechflaschen und die damit verbundenen Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen maßgebend für die Gesamtjahrestherapiekosten.

Zu bewertendes Arzneimittel (Lorlatinib)

Lorlatinib

Für Lorlatinib ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient aus der Division der Kosten pro Packung, die für die GKV anfallen und der Anzahl an Tabletten pro Packung. Dieses Ergebnis wird mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert:

GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient =

(GKV-Kosten pro Packung: Anzahl an Tabletten pro Packung) x Verbrauch an Tabletten pro Behandlungstag x Behandlungstage pro Jahr

Laut Fachinformation wird Lorlatinib in der Wirkstärke von 100 mg (entspricht einer Tablette pro Tag) täglich eingenommen. Eine Packung enthält 30 Tabletten und beträgt 7.370,56 €an Kosten für die GKV. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 89.675,15 €

(7.370,56: 30 Tabletten) x 1 Tablette pro Tag x 365 Behandlungstage pro Jahr = 89.675,15 €

Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden keine weiteren Kosten für die GKV berechnet.

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 252 – 1.279 Patienten somit 22.598.136,96 € bis 114.694.512,59 €

Zweckmäßige Vergleichstherapien (Alectinib, Ceritinib, Docetaxel, Pemetrexed, Vinorelbin, Cisplatin mit Docetaxel, Cisplatin mit Paclitaxel, Cisplatin mit Vinorelbin, Carboplatin mit Docetaxel, Carboplatin mit Paclitaxel und Carboplatin mit Vinorelbin, Best-Supportive-Care)

Für Alectinib und Ceritinib ergeben sich die GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient zunächst aus der Division der Kosten pro Packung, die für die GKV anfallen und der Anzahl an Tabletten pro Packung. Dieses Ergebnis wird mit der täglich einzunehmenden Tablettenanzahl und den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert:

GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient =

(GKV-Kosten pro Packung: Anzahl an Tabletten pro Packung) x Verbrauch an Tabletten pro Tag x Behandlungstage pro Jahr

Zuletzt werden die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr mit den Jahrestherapiekosten pro Patient addiert:

GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient + GKV-Zusatzkosten pro Patient pro Jahr = GKV-Jahresgesamtkosten

Alectinib

Laut Fachinformation wird Alectinib mit einer Wirkstärke von 1.200 mg (entspricht 8 Tabletten pro Tag) täglich eingenommen. Eine Packung enthält 240 Tabletten und kostet 6.035,41 € ür die GKV. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 73.430,82 € pro Patient:

(6.035,41 € 240 Tabletten) x 8 Tabletten x 365 Behandlungstage pro Jahr = 73.430,82 €

Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden keine weiteren Kosten für die GKV berechnet.

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 14.979.887,62 € bis 76.000.900,43 €

Ceritinib

Laut Fachinformation wird Ceritinib mit einer Wirkstärke von 450 mg (entspricht 3 Hartkapseln pro Tag) täglich eingenommen. Eine Packung enthält 90 Hartkapseln und kostet 5.502,43 €für die GKV. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 66.946,23 €pro Patient.

(5.502,43 € 90 Tabletten) x 3 Tabletten x 365 Behandlungstage pro Jahr = 66.946,23 €

Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden keine weiteren Kosten für die GKV berechnet.

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 13.657.031,26 € bis 69.289.349,78 €

Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed und Vinorelbin werden nach der KOF dosiert. Für die Berechnung wurde die KOF eines unisex-Standardpatienten von 1,90 m² (nach Dubois & Dubois) herangezogen. Für die Jahrestherapiekosten pro Patient werden die Kosten pro Durchstechflasche mit dem Verbrauch an Durchstechflaschen pro Gabe multipliziert. Dieses Ergebnis wird mit den Behandlungstagen multipliziert:

GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient =

Kosten pro Durchstechflasche x Verbrauch an Durchstechflaschen pro Gabe x Behandlungstage pro Jahr

Zu den Jahrestherapiekosten werden die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert:

GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient + GKV-Zusatzkosten pro Patient pro Jahr = GKV-Jahresgesamtkosten

Docetaxel

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 160 mg Docetaxel (mit Verwurf). Bei 17 Behandlungszyklen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 20.741,53 €

1.220,09 €pro Durchstechflasche x 1 Durchflasche pro Behandlungstag x17 Behandlungstage = 20.741,53 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 22.118,53 €pro Patient:

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 4.512.180,12 € bis 22.892.678,55 €

Pemetrexed

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 2 x 500 mg Pemetrexed (mit Verwurf). Bei 17 Behandlungszyklen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 66.348,96 €

1.951,44 €pro Durchstechflasche x 2 Durchstechflaschen pro Behandlunstag x 17 Behandlungstage = 66.348,96 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 67.854,20 €pro Patient.

$$66.348,96 \in +1.505,24 = 67.854,20 \in$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 13.842.256,45 € bis 70.229.095,24 €

Vinorelbin

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem einwöchigen Behandlungszyklus 50 – 60 mg Vinorelbin (mit Verwurf). Bei 52 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 7.082,92 − 8.881,08 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 11.294,92 − 13.093,08 €pro Patient:

$$(7.082,92 - 8.881,08 \bigcirc) + 4.212,00 \bigcirc = 11.294,92 - 13.093,08 \bigcirc$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 2.304.163,68 € bis 13.551.337,80 €

<u>Cisplatin + Docetaxel</u>

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 150 – 200 mg Cisplatin (mit Verwurf). Docetaxel wird in diesem Zyklus ebenfalls einmal mit 160 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 22.652,50 – 23.168,79 €

112,41 – 142,78 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Cisplatin) + 1.220,09 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Docetaxel) = 22.652,50 – 23.168,79 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 25.727,53 − 26.334,72 €pro Patient:

$$(22.652,50 - 23.168,79 \oplus + (3.075,03 - 3.165,93 \oplus = 25.727,53 - 26.334,72 \oplus$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 5.248.415,71 € bis 27.256.432,10 €

Cisplatin + Paclitaxel

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 150 – 200 mg Cisplatin (mit Verwurf). Paclitaxel wird in diesem Zyklus ebenfalls einmal mit 360 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 22.503,24 – 23.019,53 €

112,41 – 142,78 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Cisplatin) + 1211,31 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Paclitaxel) = 22.503,24 – 23.019,53 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 25.753,59 − 26.360,78 €pro Patient:

$$22.503,24 - 23.019,53 \in + (3.249,88 - 3.340,78 \in) = 25.753,59 - 26.360,78 \in$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 5.253.732,85 €bis 27.283.408,75 €

<u>Cisplatin + Vinorelbin</u>

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 150 – 200 mg Cisplatin (mit Verwurf). Vinorelbin wird zweimal in diesem Zyklus mit 50 – 60 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 bzw. 34 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 6.542,11 – 8.234,12 €

112,41 – 142,78 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Cisplatin) + 136,21 – 170,79 €pro Behandlungstag x 34 Behandlungstage (für Vinorelbin) = 6.542,11 – 8.234,12 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 10.994,14 – 12.777,05 €pro Patient:

$$6.542,11 - 8.234,12 \in + (4.452,03 - 4.542,93 \in) = 10.994,14 - 12.777,05 \in$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 2.242.804,15 € bis 13.224.243,65 €

<u>Carboplatin + Docetaxel</u>

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Docetaxel wird ebenfalls einmal in diesem Zyklus mit 160 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 29.264,99 €

501,38 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Carboplatin) + 1.220,09 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Docetaxel) = 29.264,99 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 32.018,99 €pro Patient:

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 6.531.873,96 € bis 33.139.654,65 €

<u>Carboplatin + Paclitaxel</u>

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Paclitaxel wird ebenfalls einmal in diesem Zyklus mit 360 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 29.115,05 €

501,38 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Carboplatin) + 1.211,31 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Paclitaxel) =29.115,05 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 32.044,37 €pro Patient:

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 6.537.053,38 € bis 33.165.927,50 €

<u>Carboplatin + Vinorelbin</u>

Ein unisex-Standardpatient verbraucht einmal in einem 3-wöchigen Behandlungszyklus 950 mg Carboplatin (mit Verwurf). Vinorelbin wird zweimal in diesem Zyklus mit 50 – 60 mg (mit Verwurf) verabreicht. Bei 17 bzw. 34 Behandlungstagen ergeben sich Jahrestherapiekosten von 13.154,60 – 14.330,32 €

501,38 €pro Behandlungstag x 17 Behandlungstage (für Carboplatin) + 136,21 – 170,79 € pro Behandlungstag x 34 Behandlungstage (für Vinorelbin) = 13.154,60 – 14.330,32 €

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahreskosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 17.285,60 − 18.461,32 €pro Patient:

$$(13.154.60 - 14.330.32 \bigcirc + 4.131.00 \bigcirc = 17.285.60 - 18.4612.32 \bigcirc$$

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 204 – 1.035 Patienten somit 3.526.262,40 € bis 19.107.466,20 €

BSC

Da bei BSC von täglichen Kosten von 225,00 €und einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, werden pro Patient Jahrestherapiekosten für die GKV von 82.125,00 € berechnet.

Die Jahrestherapiekosten der GKV betragen bei Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Zielpopulation in Höhe von 48 – 244 Patienten somit 3.942.000,00 € bis 20.038.500,00 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Anzahl an erwachsenen Patienten mit ALK+, fortgeschrittenem NSCLC, deren Erkrankung fortgeschritten ist nach Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-TKI; oder Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI, welche jährlich für die GKV von Relevanz sind, wurde in Abschnitt 3.2.4 auf insgesamt 252 – 1.279 Patienten geschätzt.

Das Anwendungsgebiet von Lorlatinib umfasst Patienten **ab** der zweiten Therapielinie. Eine weitere Unterteilung der Zielpopulation von Lorlatinib nach späteren Linien ist derzeit nicht möglich. Die Zielpopulation für Lorlatinib wird auf Basis der Patienten berechnet, die eine Zweitlinientherapie erhalten. Mit jeder weiteren Therapielinie verringert sich, bedingt durch das Versterben von Patienten, der Anteil an Patienten, der für Lorlatinib potenziell in Frage kommt. Des Weiteren liegen keine Daten vor, die erlauben zwischen den verschiedenen in der Erstlinientherapie verwendeten TKI zu unterscheiden. Patienten, die vorausgehend lediglich Crizotinib erhielten sind in der zugelassenen Indikation für Lorlatinib nicht enthalten. Die maximal verfügbare Zielpopulation von Lorlatinib stellt somit eine Überschätzung der Zielpopulation dar.

Erwartungsgemäß wird die Marktdurchdringung sukzessive erfolgen und ein maximaler Marktanteil in Höhe von 100 % der Zielpopulation nicht erreicht werden. Die Höhe des Marktanteils unterliegt insbesondere dem Einfluss der derzeitigen Versorgungssituation einschließlich der bereits etablierten zielgerichteten Therapieoptionen Ceritinib, Alectinib und Brigatinib [ALK-Inhibitoren der 2. Generation]), Chemotherapien sowie BSC. Darüber hinaus existieren jedoch noch weitere Determinanten, die keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Lorlatinib erlauben:

- der Anteil an Patienten, der gemäß Empfehlung der Leitlinien tatsächlich auf eine ALK-Mutation getestet werden (siehe auch Abschnitt 3.2.1 und 3.3.4) (16-22)
- Anteil an Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Lorlatinib oder einem der enthaltenen Hilfsstoffe
- der Einfluss von Steuerungsinstrumenten

- o zeitlicher Eingang in die Leitlinie
- o zeitlicher Eingang der Empfehlungen in die Versorgungspraxis
- Patientenpräferenzen
- weitere Neuzulassungen.

Seitens Pfizer wird erwartet, dass eine Therapie mit Lorlatinib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Patienten benötigen meist keine stationäre Versorgung, die Applikationsart ist oral.

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

Auf Basis der zuvor kurz skizzierten Variablen kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Bezug auf Lorlatinib im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet deutlich niedriger liegen werden, als die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Kosten in Höhe von 22.598.136,96 €- 114.694.512,59 € Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil basierend auf der sich stetig verändernden Versorgungslandschaft nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet Pfizer auf eine nachfolgende Darstellung des sich entwickelnden Marktanteils einschließlich der damit verbundenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen und Behandlungsdauern wurden der entsprechenden Fachinformation bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung in der aktuellen Fassung entnommen. Die Dosierungen der entsprechenden Cisplatin-Kombinationstherapien beruhen auf den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib. (1-11)

Beschreibung für den Abschnitt 3.3.2

Für alle Wirkstoffe wurde der Verbrauch anhand der jeweiligen Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung in der aktuellen Fassung berechnet. Der Verbrauch der entsprechenden Cisplatin-Kombinationstherapien beruht auf den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib. (1-11)

Beschreibung für den Abschnitt 3.3.3

Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgte auf der Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand:

01.02.2019 ausgenommen Lorlatinib). (15) Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §130 und § 130a SGB V) wurden berücksichtigt, um die tatsächlichen Kosten für die GKV exakt zu bestimmen. Der gemäß §130 Abs. 1 SGB V festgelegte Apothekenrabatt von 1,77 € wurde vom in der Lauer-Taxe hinterlegten Apothekenabgabepreis (Stand: 01.02.2019) ebenfalls in die Kalkulation einbezogen. (15)

Beschreibung für den Abschnitt 3.3.4

Die jeweiligen Fachinformationen in aktueller Fassung wurden im Hinblick auf die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen durchsucht. Mit diesen Angaben wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen pro Jahr bestimmt. In den jeweiligen Fachinformationen genannte mögliche Zusatzbehandlungen bzw. –leistungen wurden in der Kalkulation nicht berücksichtigt. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien, die parenteral appliziert werden, wurde gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 01.01.2015) der Zuschlag für die Herstellung Zytostatika-haltiger, parenteraler Zubereitungen berechnet. (23)

Beschreibung für den Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten für die GKV wurden auf der Grundlage der Abschnitte 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet.

Beschreibung für den Abschnitt 3.3.6

Angaben zu den Versorgungsanteilen beruhen auf den aktuellen Leitlinien.

Referenzliste für den 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. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 04.2015. Fachinformation [online]. Stand: URL: http://accordhealthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_Cisplatin_Accord_MR_ 13.04.2015.pdf [Zugriff: 08.02.2017]. 2015.
- 2. Axios Pharma GmbH. Docetaxel axios 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2014. URL: https://www.fachinfo.de [Zugriff: 01.10.2018]. 2014.
- 3. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: einer http://www.fachinfo.de [Zugriff: 07.02.2019]. 2016.
- 4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf [Zugriff: 17.09.2018]. 2016.
- 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 05.01.2019 [online]. Stand: 05.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf [Zugriff: 04.03.2019]. 2019.
- 6. Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein (KV). Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB [online]. URL: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf [Zugriff: 30.01.2019].
- 7. Lilly Deutschland GmbH. ALIMTA®: Fachinformation [online]. Stand: 01.2019. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 08.02.2019]. 2019.
- 8. Novartis Pharma GmbH. Zykadia[®] 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 08.02.2019]. 2018.

- 9. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 05.2019]. 2019.
- 10. ratiopharm GmbH. Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2017. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 30.01.2019]. 2017.
- 11. Roche Pharma AG. Alecensa[®]: Fachinformation. [online]. Stand: 05.2018. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 27.07.2018]. 2018.
- 12. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus Fragen zur Gesundheit Körpermaße der Bevölkerung [online]. Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf? blob=publicationFile [Zugriff: 13.11.2018]. 2018.
- 13. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11.
- 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 18.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf [Zugriff: 23.01.2019]. 2019.
- 15. Lauer-Fischer. WEBAPO LAUER-Taxe zu Alecensa® 150mg Hartkapseln; CarboMedac® 600mg Infusionslösungskonzentrat; CarboMedac® 450mg Infusionslösungskonzentrat; Zykadia® 150mg Hartkapseln; Cisplatin Accord® 100mg/100ml Infusionslsg.-Konzentrat; Cisplatin Neocorp® 1mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat; Docetaxel axios® 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.; Celltaxel® 300mg 6mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg; Paclitaxel Kabi® 30mg Infusionslsg.-Konzentrat; Alimta® 500mg Plv.z.Herst.e.Konz.z.Herst.e.Inf.-L.; Vinorelbin PhaRes® 10mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.; Vinorelbin-ratiopharm® 10mg/ml Konz.z.H.e.Inf.-L. [online]. Stand: 01.02.2019. URL: http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/ [Zugriff: 01.02.2019]. 2019.
- 16. Alberta Health Services (AHS). Non-Small Cell Lung Cancer Stage IV. Clinical Practice Guideline LU-004 version 6 [online]. Stand: 11.2013. URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf [Zugriff: 15.05.2018]. 2013.
- 17. Detterbeck, F. C., Lewis, S. Z., Diekemper, R., Addrizzo-Harris, D. J., Alberts, W. M. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl): 7s-37s.
- 18. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, Februar 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. Stand: 02.2018. URL:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [Zugriff: 15.05.2018]. 2018.

- 19. García-Campelo, R., Bernabé, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 2015; 17(12): 1020-9.
- 20. Hanna, N., Johnson, D., Temin, S., Baker, S., Jr., Brahmer, J. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017; 35(30): 3484-3515.
- 21. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2019 January 18, 2019 [online]. Stand: 18.01.2019. URL: http://www.nccn.org/professionals/ [Zugriff: 19.02.2019]. 2019.
- 22. Planchard, D., Hellmann, M. D., Peters, S., Popat, S., Kerr, K. et al. ESMO Guidelines Committee Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 2018; 29(Supplement_4): iv192-iv237.
- 23. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015 [online]. Stand: 10.2015. URL:

 https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf [Zugriff: 06.02.2018]. 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation von Lorlatinib (Lorviqua®) mit Stand vom 05.2019. (1)

"Lorviqua als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Erkrankung fortgeschritten ist nach:

- Alectinib oder Ceritinib als erste Therapie mit ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI); oder
- Crizotinib und mindestens einem anderen ALK-TKI."

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lorlatinib sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Lorlatinib oral einmal täglich.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Lorlatinib wird empfohlen, solange die Patienten einen klinischen Nutzen von der Therapie haben, ohne dass es zu inakzeptabler Toxizität kommt.

Verspätete oder vergessene Dosis

Falls eine Dosis von Lorviqua vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dies bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen. Es darf keine doppelte Dosis zur selben Zeit eingenommen werden, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Die Stufen der Dosisreduktion für Lorlatinib werden nachfolgend zusammengefasst:

Tabelle 3-30: Allgemeine empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen für Lorviqua®

Dosisstufe	Dosis (einmal täglich)
Empfohlene Anfangsdosis	100 mg
Erste Dosisreduktion	75 mg
Zweite Dosisreduktion	50 mg

Falls der Patient die orale Dosis von 50 mg einmal täglich nicht verträgt, sollte Lorlatinib endgültig abgesetzt werden.

Die empfohlenen Dosisanpassungen für Toxizitäten und Patienten, bei denen ein atrioventrikulärer (AV-) Block auftritt, werden in Tabelle 3-31 aufgeführt.

Tabelle 3-31: Für Lorlatinib empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung			
Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie				
Leichte Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen ULN [obere Normgrenze] und 300 mg/dl bzw. zwischen ULN und 7,75 mmol/l)				
<u>ODER</u>				
Mäßige Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 301 und 400 mg/dl bzw. 7,76 und 10,34 mmol/l) ODER Leichte Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 150 und 300 mg/dl bzw. 1,71 und 3,42 mmol/l) ODER Mäßige Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 301 und 500 mg/dl bzw. 3,43 und 5,7 mmol/l)	• Einleiten oder Anpassen einer lipidsenkenden Therapie ^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Behandlung mit Lorlatinib bei gleicher Dosis fortsetzen.			
Schwere Hypercholesterinämie (Cholesterinwert zwischen 401 und 500 mg/dl bzw. 10,35 und 12,92 mmol/l) ODER	• Einleiten einer lipidsenkenden Therapie ^b ; bei bereits bestehender lipidsenkender Therapie eine Dosiserhöhung der Therapie ^b gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie ^b .			
Schwere Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert zwischen 501 und 1.000 mg/dl bzw. 5,71 und 11,4 mmol/l)	Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen.			

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung
Lebensbedrohende Hypercholesterinämie (Cholesterinwert über 500 mg/dl bzw. 12,92 mmol/l)	• Einleiten einer lipidsenkenden Therapie ^b oder Dosiserhöhung der bestehenden Therapie ^b gemäß der entsprechenden Fachinformation oder Umstellung auf eine andere lipidsenkende Therapie ^b . Aussetzen von Lorlatinib bis zum Abklingen der Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie auf einen leichten oder mäßigen Schweregrad.
<u>ODER</u>	 Wiederaufnahme derselben Dosis von Lorlatinib bei maximierter lipidsenkender Therapie^b gemäß der entsprechenden Fachinformation.
Lebensbedrohende Hypertriglyceridämie (Triglyceridwert über 1.000 mg/dl bzw. 11,4 mmol/l)	• Bei erneutem Auftreten schwerer Hypercholesterinämie und/ oder Hypertriglyceridämie trotz maximaler lipidsenkender Therapie ^b gemäß der entsprechenden Fachinformation; Verringerung der Lorlatinib-Dosierung um 1 Stufe.
Auswirkungen auf das Zentralnervensy Sprache)	stem (Veränderungen von Wahrnehmung, Stimmung oder
Grad 2: Mäßig	
<u>ODER</u>	 Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder darunter. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
Grad 3: Schwer	
Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert	Lorlatinib endgültig absetzen.
Erhöhter Lipase-/ Amylasewert	
Grad 3: Schwer ODER	• Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Lipase- / Amylasewerte auf die Ausgangswerte. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert	
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/	Pneumonitis
Grad 1: Leicht	Aussetzen von Lorlatinib bis zum Rückgang der Symptome auf den Ausgangswert sowie Erwägen einer Kortikosteroidtherapie. Wiederaufnahme der Lorlatinib- Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.
<u>ODER</u>	
Grad 2: Mäßig	Endgültiges Absetzen von Lorlatinib bei erneutem Auftreten von ILD/ Pneumonitis oder einer ausbleibenden Erholung trotz Steroidbehandlung und 6-wöchiger Unterbrechung der Lorlatinib-Therapie.
Grad 3: Schwer	
<u>ODER</u>	Lorlatinib endgültig absetzen.

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

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung			
Grad 4: Lebensbedrohend/ Sofortmaßnahmen indiziert				
PR-Intervallverlängerung/ atrioventrikulärer Block (AV-Block)				
AV-Block ersten Grads: Asymptomatisch	Behandlung mit Lorlatinib ohne Unterbrechung bei gleicher Dosis fortsetzen. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und ein möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell eng mit einem AV-Block zusammenhängen.			
AV-Block ersten Grads: Symptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Bei Abklingen der Symptome Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis.			
AV-Block zweiten Grads: Asymptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Enge Überwachung von EKG/ Symptomen, die potenziell mit einem AV-Block zusammenhängen. Wenn ein nachfolgendes EKG keinen AV-Block zweiten Grads zeigt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.			
AV-Block zweiten Grads: Symptomatisch	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Bei dem Patienten sollte eine Herzbeobachtung und -überwachung erfolgen. Bei anhaltendem symptomatischen AV-Block Implantation eines Herzschrittmachers erwägen. Wenn die Symptome und der AV-Block zweiten Grads zurückgehen oder eine Erholung bis zu einem asymptomatischen AV-Block ersten Grads eintritt, die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufnehmen.			
Vollständiger AV-Block	Aussetzen von Lorlatinib. Wirkungen von Begleitmedikationen berücksichtigen und einen möglicherweise unausgeglichenen Elektrolythaushalt beurteilen und korrigieren, der zu einer PR-Intervallverlängerung führen kann. Bei dem Patienten sollte eine Herzbeobachtung und -überwachung erfolgen. Bei schweren mit dem AV-Block assoziierten Symptomen kann die Implantation eines Herzschrittmachers angezeigt sein. Geht der AV-Block nicht zurück, kann die Implantation eines Herzschrittmachers in Betracht gezogen werden.			

Nebenwirkung ^a	Lorlatinib-Dosierung		
	Wird ein Herzschrittmacher implantiert, die Behandlung mit Lorlatinib bei voller Dosierung fortsetzen. Wird kein Herzschrittmacher implantiert, kann die Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosis wieder aufgenommen werden, sofern die Symptome zurückgehen und das PR-Intervall weniger als 200 ms beträgt.		
Andere Nebenwirkungen			
Grad 1: Leicht			
ODER	Je nach klinischer Indikation unveränderte Dosis in Betracht ziehen oder die Dosis um 1 Stufe verringern.		
Grad 2: Mäßig			
Ab Grad 3: Schwer	Lorlatinib bis zum Rückgang auf Grad 2 oder den Ausgangswert aussetzen. Anschließend Wiederaufnahme der Lorlatinib-Therapie mit einer um 1 Stufe verringerten Dosierung.		

Abkürzungen: CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EKG = Elektrokardiogramm; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A; NCI = *National Cancer Institute*; ULN = obere Normgrenze (*upper limit of normal*).

- ^a Die Schweregrad-Einteilungen entsprechen den CTCAE-Klassifizierungen des NCI.
- b Mögliche lipidsenkende Therapien: HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, Nikotinsäure, Fibratsäurederivate oder Ethylester von Omega-3-Fettsäuren.

Starke Cytochrom-P-450 (CYP) 3A4/5-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren und Grapefruitsaftprodukten können die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib erhöhen. Es sollte eine alternative Begleitmedikation mit einer geringeren CYP3A4/5-Hemmung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4/5-Inhibitors notwendig ist, sollte die Anfangsdosis von 100 mg Lorlatinib einmal täglich auf einmal täglich 75 mg verringert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation). Wird die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors abgesetzt, sollte Lorlatinib mit der vor Beginn der Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors verwendeten Dosis und nach einer Auswaschphase des starken CYP3A4/5-Inhibitors von 3 bis 5 Halbwertszeiten fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da für diese Altersgruppe nur in begrenztem Umfang Daten vorliegen, sind keine Dosisempfehlungen für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren möglich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und leichter bis mittelschwerer (CL_{cr} : ≥ 30 ml/min) Niereninsuffizienz ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Anwendung von Lorlatinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CL_{cr} : < 30 ml/min) liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Daher wird Lorlatinib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für die Anwendung von Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor. Daher wird Lorlatinib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lorlatinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lorlatinib ist zur oralen Verabreichung vorgesehen.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Lorlatinib-Dosis jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit mit oder ohne Nahrung einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden (also Tabletten vor der Einnahme nicht kauen, zerdrücken oder öffnen). Zerbrochene, gerissene oder anderweitig beschädigte Tabletten dürfen nicht eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Lorlatinib oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperlipidämie

Die Anwendung von Lorlatinib wird mit einem Anstieg der Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines schwerwiegenden Anstiegs der Serumwerte für Cholesterin bzw. Triglyceride beträgt 201 Tage (Spanne: 42 bis 518 Tage) bzw. 127 Tage (Spanne: 15 bis

358 Tage). Die Serumwerte für Cholesterin und Triglyceride sollten vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib, nach 2,4 und 8 Wochen sowie in regelmäßigen Abständen danach überwacht werden. Gegebenenfalls muss eine Behandlung mit lipidsenkenden Arzneimitteln eingeleitet oder deren Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten wurden Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) beobachtet. Dazu zählten beispielsweise Veränderungen der kognitiven Funktion, Stimmung oder Sprache (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten, bei denen ZNS-Auswirkungen auftreten, kann eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Therapie erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Atrioventrikulärer Block

Lorlatinib wurde an einer Patientenpopulation untersucht, von der Patienten mit AV-Block zweiten und dritten Grads (sofern nicht durch Herzschrittmacher behoben) oder AV-Block mit einem PR-Intervall von > 220 ms ausgeschlossen waren. Bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, wurden Fälle von PR-Intervallverlängerung und AV-Block berichtet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib und anschließend in monatlichen Abständen sollte eine EKG-Kontrolle erfolgen. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für das Auftreten klinisch signifikanter kardialer Ereignisse. Bei Patienten, die einen AV-Block entwickeln, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten, deren LVEF zu Studienbeginn und mindestens einmal im Nachuntersuchungszeitraum beurteilt wurde, wurden Fälle von verringerter linksventrikulärer Ejektionsfraktion berichtet. Auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Studiendaten ist kein kausaler Zusammenhang zwischen Auswirkungen auf Veränderungen der Kontraktilität des Herzens und Lorlatinib feststellbar. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren und Krankheiten mit möglichen Auswirkungen auf die LVEF sollte ein kardiales Monitoring, einschließlich einer Beurteilung der LVEF zu Studienbeginn und während der Behandlung, in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die während der Behandlung relevante kardiologische Anzeichen/ Symptome entwickeln, sollte ein kardiales Monitoring, einschließlich einer Beurteilung der LVEF, in Betracht gezogen werden.

Erhöhte Lipase- und Amylasewerte

Bei Patienten, die Lorlatinib erhielten, traten erhöhte Lipase- und/oder Amylasewerte auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die mediane Dauer bis zum Auftreten erhöhter Lipase- bzw. Amylasewerte im Serum beträgt 70 Tage (Spanne: 7 bis 696 Tage) bzw. 41 Tage (Spanne: 7 bis 489 Tage). Bei mit Lorlatinib behandelten Patienten sollte das Risiko einer Pankreatitis infolge einer begleitenden Hypertriglyceridämie und/oder eines

potenziellen intrinsischen Mechanismus in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib und in regelmäßigen Abständen danach je nach klinischer Indikation auf Lipase- und Amylaseerhöhungen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis

Es sind schwere oder lebensbedrohliche pulmonale Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Lorlatinib aufgetreten, die auf ILD/ Pneumonitis hinweisen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Alle Patienten mit einer Verschlechterung der Atemwegssymptome, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweist (z. B. Dyspnoe, Husten und Fieber), sollten umgehend auf ILD/ Pneumonitis untersucht werden. Lorlatinib sollte je nach Schweregrad ausgesetzt und/ oder endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

In einer Studie an gesunden Probanden war die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib und Rifampin, einem starken CYP3A4/5-Induktor, mit einem Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) verbunden, ohne dass der Gesamtwert für Bilirubin und alkalischer Phosphatase anstieg (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4/5-Induktoren sollte vermieden werden, da diese die Lorlatinib-Plasmakonzentration ebenfalls herabsetzen können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP3A4/5-Substraten mit enger therapeutischer Breite, u. a. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormonelle Kontrazeptiva, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, sollte vermieden werden, da die Konzentration dieser Arzneimittel durch Lorlatinib reduziert werden kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Fertilität und Schwangerschaft

Während der Behandlung mit Lorlatinib und für einen Zeitraum von mindestens 14 Wochen nach der letzten Dosis müssen männliche Patienten mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode (einschließlich eines Kondoms) anwenden und männliche Patienten mit schwangeren Partnern müssen Kondome verwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Die männliche Fertilität kann während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Vor der Behandlung sollten sich Männer über eine wirksame Erhaltung der Fertilität beraten lassen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Bei weiblichen Patienten ist während der Behandlung mit Lorlatinib eine hochwirksame Methode zur nichthormonellen Empfängnisverhütung erforderlich, weil Lorlatinib hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe

Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation). Ist eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar, muss in Kombination mit der hormonellen Methode ein Kondom verwendet werden. Die Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode muss für mindestens 35 Tage nach Abschluss der Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt.

Lactoseintoleranz.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose als sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium über die Nahrung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 25- oder 100-mg-Tablette. Patienten mit natriumarmer Diät sollten darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu "natriumfrei" ist

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In vitro-Daten deuten darauf hin, dass Lorlatinib vorwiegend durch CYP3A4 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 metabolisiert wird, mit geringen Beiträgen von CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 und UGT1A3.

Cytochrom-P-450 (CYP) 3A4/5-Induktoren

Rifampin, ein starker Induktor von CYP3A4/5, wurde über 12 Tage einmal täglich mit oralen Dosen von 600 mg verabreicht und reduzierte bei gesunden Probanden die mittlere Fläche unter der Konzentrations Zeit Kurve (*area under the curve*, AUC) von Lorlatinib um 85 % und die C_{max} um 76 % einer oralen 100-mg-Einzeldosis Lorlatinib. Darüber hinaus wurden AST- und ALT-Erhöhungen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) kann zu einer Senkung der Plasmakonzentrationen von Lorlatinib führen. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5-Induktoren mit Lorlatinib ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4/5-Induktoren sollte wenn möglich vermieden werden, da diese die Lorlatinib-Plasmakonzentration ebenfalls verringern können (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Cytochrom-P-450 (CYP) 3A4/5-Inhibitoren

Itraconazol, ein starker CYP3A4/5-Inhibitor, wurde über 5 Tage einmal täglich mit oralen Dosen von 200 mg verabreicht und erhöhte bei gesunden Probanden die mittlere Lorlatinib-AUC um 42 % und die C_{max} um 24 % bei einer 100-mg-Einzeldosis Lorlatinib. Die

gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Boceprevir. Cobicistat. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Troleandomycin, Voriconazol, Ritonavir, Paritaprevir in Kombination mit Ritonavir und Ombitasvir und/ oder Dasabuvir sowie Ritonavir in Kombination mit Elvitegravir, Indinavir, Lopinavir oder Tipranavir) kann die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib erhöhen. Grapefruitprodukte können die Plasmakonzentrationen von Lorlatinib ebenfalls erhöhen und sollten vermieden Es sollte eine alternative Begleitmedikation mit werden. einer geringeren CYP3A4/5-Hemmung in Betracht gezogen werden. Falls die Anwendung eines starken CYP3A4/5-Inhibitors erforderlich ist, wird eine Dosisreduktion von Lorlatinib empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Lorlatinib verändert werden können

CYP3A4/5-Substrate

*In-vitro-*Studien zeigten, dass Lorlatinib ein zeitabhängiger Inhibitor und CYP3A4/5-Induktor ist und den humanen Pregnan-X-Rezeptor (PXR) aktiviert, was *in vivo* als Nettoeffekt einer Induktion entspricht. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib führte zu einer Verringerung der AUC für orales Midazolam, wenn Midazolam alleine verabreicht wurde, was darauf hinweist, dass Lorlatinib ein Induktor von CYP3A4/5 ist. Die 15-tägige orale Gabe von Lorlatinib 150 mg einmal täglich verringerte die AUC_{inf} und C_{max} einer oral verabreichten Einzeldosis von 2 mg Midazolam (ein sensibles CYP3A-Substrat) um 61 % bzw. 50 %. Lorlatinib ist folglich ein moderater CYP3A-Induktor. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP3A4/5-Substraten mit enger therapeutischer Breite, u. a. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, hormonelle Kontrazeptiva, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus, vermieden werden, da die Konzentration dieser Arzneimittel durch Lorlatinib reduziert werden kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In-vitro-Studien zur Inhibition und Induktion anderer CYP

Lorlatinib hemmt möglicherweise CYP2C9.

*In-vitro-*Studien zeigten auch, dass Lorlatinib ein CYP2B6-Induktor ist und den humanen konstitutiven Androstanrezeptor (*constitutive androstane receptor*, CAR) aktiviert. Die gleichzeitige Anwendung von Lorlatinib mit CYP2B6-Substraten (u. a. Bupropion, Efavirenz) kann zu verringerten Plasmakonzentrationen des CYP2B6-Substrats führen. *In vitro* zeigt Lorlatinib ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln durch die Induktion von CYP1A2.

In-vitro-Studien zur UGT-Inhibition

In-vitro-Studien zeigten, dass Lorlatinib möglicherweise UGT1A1 hemmt.

In vitro-Studien zu Wirkstofftransportern

*In-vitro-*Studien zeigten, dass Lorlatinib in klinisch relevanter Konzentration möglicherweise P-Glykoprotein (P-gp, systemisch und im Margendarmtrakt [gastrointestinal, GI]), BCRP (GI-Trakt), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 und OAT3 hemmt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Lorlatinib nicht schwanger zu werden. Bei weiblichen Patienten ist während der Behandlung mit Lorlatinib eine hochwirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode erforderlich, weil Lorlatinib hormonelle Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Ist eine hormonelle Verhütungsmethode unvermeidbar, muss in Kombination mit der hormonellen Methode ein Kondom verwendet werden. Die Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode muss für mindestens 35 Tage nach Abschluss der Behandlung fortgesetzt werden.

Während der Behandlung mit Lorlatinib und für einen Zeitraum von mindestens 14 Wochen nach der letzten Dosis müssen männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen eine zuverlässige Verhütungsmethode (einschließlich eines Kondoms) anwenden. Männliche Patienten mit schwangeren Partnerinnen müssen Kondome verwenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine embryofetale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lorlatinib bei Schwangeren vor. Lorlatinib kann bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden.

Die Anwendung von Lorlatinib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Lorlatinib sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Lorlatinib und für eine Dauer von 7 Tagen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Auf der Grundlage präklinischer Sicherheitsergebnisse kann die männliche Fertilität während der Behandlung mit Lorlatinib beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es ist nicht bekannt, ob Lorlatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigt. Vor der Behandlung sollten sich Männer über eine wirksame Erhaltung der Fertilität beraten lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lorlatinib hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten, da Auswirkungen auf das ZNS auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung mit dem Arzneimittel besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen. Angesichts der dosisabhängigen Wirkung auf das PR-Intervall wird eine EKG-Überwachung empfohlen. Es gibt kein Antidot für Lorlatinib.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Informationen wurden Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) von Lorlatinib entnommen.

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Die nachfolgenden Angaben zu den Sicherheitsaspekten, der Pharmakovigilanzpläne sowie den Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU *Risk Management Plan* (RMP; Version 1.0) entnommen. (2)

Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken		
Wichtige identifizierte Risiken	ZNS-Auswirkungen	
	Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	
Wichtige potentielle Risiken	AV-Block	
	Pankreatitis	
	Embryofetale Toxizität	
Fehlende Informationen	Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	

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

Tabelle 3-33: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilen steine	Termin der Einreichung	
0	Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Keine					
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen					
Keine	Keine				
Kategorie 3 – Erfo	rderliche zusätzliche Pharm	akovigilanz-Aktivitäten			
Lorlatinib Hepatic Impairment Trial (B7461009)	Minimierung der Toxizität bei Patienten mit Leberinsuffizienz	Fehlende Informationen für Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz	Finaler Bericht	28.02.2024	
Lorlatinib Renal Impairment Trial (B7461010)	Dosisfindung für Patienten mit Niereninsuffizienz, um die Toxizität zu minimieren	Fehlende Informationen für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	Finaler Bericht	31.01.2021	

Tabelle 3-34: Geplante und laufende Wirksamkeitsstudien nach Zulassung, welche Bedingung für die Zulassung oder andere spezifischen Verpflichtungen (*Specific Obligations*) sind

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Wirksamkeitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Wirksamkeitsstudie	n, welche Bedingung fü	r die Zulassung sind		
Keine				
	unter besonderen Bedi	Verpflichtungen (Specific On Ingungen oder einer Zulasst		
A Phase 3, randomized, open label study of lorlatinib (PF-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first line treatment of patients with advanced ALK positive non-small cell lung cancer (B7461006) Laufend	Der primäre Wirksamkeits- endpunkt: PFS auf der Grundlage einer verblindeten unabhängigen zentralen radiologischen Untersuchung (Blinded Independent Central Review, BICR), bewertet nach RECIST v.1.1. Sicherheit und Verträglichkeit von Lorlatinib.	Nachweis der Überlegenheit von Monotherapie mit Lorlatinib gegenüber Monotherapie mit Crizotinib in Bezug auf die Verlängerung des PFS bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC.	Klinischer Studien- bericht	31.12.2021

Studie	Zusammenfassung	Adressierte	Meilensteine	Termin der
Status	der Ziele	Wirksamkeitsbedenken		Einreichung
PAES: Single-arm study of lorlatinib in patients with advanced ALK positive NSCLC whose disease progressed after one prior second-generation ALK TKI	Der primäre Endpunkt: objektives Ansprechen (objektive Ansprechrate, ORR) auf der Grundlage einer unabhängigen zentralen radiologischen Untersuchung (Independent Central Review), bewertet nach RECIST 1.1.	Die Bestätigung der Wirksamkeit im 2L-Setting, d. h. nach Alectinib oder Ceritinib.	Klinischer Studien- bericht	30.06.2024

Tabelle 3-35: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine- Pharmakovigilanz- Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
Wichtige identifizierte	Risiken	
ZNS-Auswirkungen	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).	Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen Follow-up Fragebogen
	Zusätzliche Aktivitäten keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine
Interstitielle Lungenerkrankung / Pneumonitis	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).	Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine
	Zusätzliche Aktivitäten keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine- Pharmakovigilanz- Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen	
Wichtige potentielle Ris	siken		
AV-Block	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).	Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine	
	Zusätzliche Aktivitäten keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine	
Pankreatitis	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).	Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine	
	Zusätzliche Aktivitäten keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine	
Embryofetale Toxizität	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3	Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine	
	(Präklinische Daten zur Sicherheit). Zusätzliche Aktivitäten keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine	
Fehlende Informationen			
Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften).	Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine	
	Zusätzliche Aktivitäten keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten Lorlatinib Hepatic Impairment Trial (B7461009)	

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Routine- Pharmakovigilanz- Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen
Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	Routinemäßige Risikokommunikation Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften).	Routinemäßige Pharmakovigilanz- Aktivitäten keine
	Zusätzliche Aktivitäten keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten Lorlatinib Renal Impairment Trial (B7461010)

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

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

Nicht zutreffend.

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 Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Produktinformation (EPAR-*Product Information*), der Fachinformation und dem aktuellen RMP von Lorlatinib entnommen.

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 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Pfizer Europe MA EEIG. Lorviqua 25 mg/ 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 05.2019. URL: http://www.fachinfo.de [Zugriff: 05.2019]. 2019.
- 2. Pfizer. LORLATINIB (PF-06463922) EU RISK MANAGEMENT PLAN RMP Version number: 1.0. Stand: 26.02.2019. 2019.