

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alectinib (Alecensa[®])

Roche Pharma AG

Modul 3A

Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
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.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	96
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	97
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms.....	18
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms	21
Tabelle 3-3: Überführung der TNM Definitionen von Version 7 nach Version 8 der UICC Klassifikation für Lungenkarzinome nach IASLC)	22
Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34), Deutschland, für die Jahre 2017–2019).....	33
Tabelle 3-5: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen für das Lungenkarzinom (C33- C34), Deutschland.....	34
Tabelle 3-6: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2024-2029	41
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine adjuvante Therapie mit Alectinib infrage kommen, Prognose für 2024	43
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-16: Prämedikation vor der Behandlung mit Paclitaxel	70
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	74
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	75
Tabelle 3-21: Dosisreduktionsschema	85

Tabelle 3-22: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	85
Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	95
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Ergebnisse der Metaanalyse von Pignon et al. für Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben	29
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel und Medizinprodukte (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CPK	Kreatin-Phosphokinase
CRISP-Register	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomografie
CTCAE	NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Death Certificate Only
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer

Abkürzung	Bedeutung
ICD	International Classification of Diseases
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog G12C
LSF	Lichtschutzfaktor
MRT	Magnetresonanztomopgrafie
NCDB	US National Cancer Data Base
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TC	Tumorzellen (Tumor Cells)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Oberer Normalwert
ZfKD	Zentrum für Krebsregiserdaten
ZNS	Zentralnervensystem
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.

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das Anwendungsgebiet (AWG) von Alectinib für das hier vorliegende Dossier lautet:

Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK,

Anaplastic Lymphoma Kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien) (1).

Entsprechend den Erläuterungen in den Abschnitten 4.1 und 5.1 der Alecensa[®]-Fachinformation erfolgt die Therapie mit Alectinib bei einem positiven ALK-Status direkt im Anschluss an die Operation und es findet zuvor keine Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie statt (1). Dies bezieht sich auf Patienten, die eine aktive adjuvante Therapie zur Erreichung des kurativen Therapieziels benötigen, und für die beobachtendes Abwarten nach Einschätzung des behandelnden Arztes nicht ausreichend ist. Entsprechend bestätigte der Prüfarzt durch Einschluss eines Patienten in die Studie ALINA (BO40336), dass er aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine aktive systemische Therapie als indiziert ansah. Die Erläuterungen zur Definition des hohen Rezidivrisikos für das Anwendungsgebiet sind unter Abschnitt 5.1 der Alecensa[®]-Fachinformation aufgeführt und umfassen Patienten im postoperativen Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) – IIIA gemäß der 7. Version der Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) Kriterien zur Stadieneinteilung (1). Dabei handelt es sich um ein Patientenkollektiv, für das die aktuellen Leitlinien eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie zur Aufrechterhaltung der Tumorfreiheit und damit der Kuration empfehlen oder als Therapieoption ansehen (2–5).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Alectinib für alle Patienten des oben genannten Anwendungsgebietes ist die systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus:

- Einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie mit Vinorelbin, Gemcitabin, Pemetrexed, Docetaxel oder Paclitaxel.
- Bei Unverträglichkeiten gegenüber Cisplatin kann dieses in den oben genannten Kombinationen durch Carboplatin ersetzt werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 16.05.2018 fand ein Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) – IIIA“ unter der Vorgangsnummer 2018-B-027 statt (6).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als ZVT festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm) – IIIA ist:

Für Patienten im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm):

- Beobachtendes Abwarten
- oder
- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

Für Patienten in den Stadien II und IIIA:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes“. Darunter versteht der G-BA mit Bezug auf aktuelle Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder bei Unverträglichkeit Carboplatin in Kombination mit entweder Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed (6).

Roche folgt dem G-BA bezüglich der Festlegung der aktiven systemischen Therapie als ZVT, die aus dem Beratungsgespräch vom 16.05.2018 hervorging. Das abschließende Beratungsergebnis einer weiteren am 13.06.2024 stattgefundenen Beratung ist derzeit noch ausstehend.

Entsprechend den Abschnitten 4.1 und 5.1. der Alecensa[®]-Fachinformation erfolgt die Therapie mit Alectinib bei einem positiven ALK-Status direkt im Anschluss an die Operation (Vollständige Tumoresektion) und es findet zuvor keine Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie statt (1). Darüber hinaus handelt es sich ausdrücklich um Patienten, die nach vollständiger Tumoresektion ein hohes Rezidivrisiko haben. Dies bezieht sich auf Patienten, die eine aktive adjuvante Therapie zur Erreichung des kurativen Therapieziels benötigen, und für die beobachtendes Abwarten nach Einschätzung des behandelnden Arztes nicht ausreichend ist. Entsprechend bestätigte der Prüfarzt durch Einschluss eines Patienten in die Studie ALINA, dass er aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine aktive systemische Therapie als indiziert ansah. Die Erläuterungen zur Definition des hohen Rezidivrisikos für das Anwendungsgebiet sind unter Abschnitt 5.1 der Alecensa[®]-Fachinformation aufgeführt und umfassen Patienten im postoperativen Stadium IB (Tumor \geq 4 cm) – IIIA nach UICC-Version 7. Zur Anwendung auf die aktuell gültige UICC-Version werden in der Alecensa[®]-Fachinformation die entsprechenden Tumorbeschreibungen in Bezug auf Größe, Lage und Infiltration umliegender Gewebe des Tumors sowie den Lymphknotenstatus unabhängig von den Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Deskriptoren und Stadien dargelegt. Aufgrund der aktuell geltenden UICC-Klassifikation nach der 8. Version ergeben sich zwar Unterschiede in der Stadieneinteilung, jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Diese basiert auf einem hohen Rezidivrisiko, welches die Tumorausbreitung, die

Lymphknotenbeteiligung sowie weitere Kriterien wie das Alter und den histologischen Subtyp berücksichtigt (7).

Wie zudem in der Niederschrift zur G-BA Beratung vom 16.05.2018 aufgezeigt wurde, ist bei Betrachtung der Tumorstadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) bis IIIA gemäß Version 7 der UICC-Klassifikation eine gemeinsame Darstellung aller Patienten in der Nutzenbewertung bei Wahl eines gemeinsamen Komparators möglich (6). Daher wählt Roche für die vorliegende Nutzenbewertung die gesamthafte Darstellung einer einzigen Population.

Bei der festgelegten ZVT ist zu beachten, dass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine spezielle, durch eine Treiberalteration definierte Patientengruppe handelt.

Für diese Patientenpopulation ist im Hinblick auf **§6 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB (AM-Nutzen-V)** zum aktuellen Zeitpunkt mindestens eines der drei Kriterien, die dem G-BA die Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Festlegung der ZVT ermöglichen, erfüllt (8).

„1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,“

Vor der Zulassung von Alectinib gab es keine im Anwendungsgebiet, der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit **ALK-positivem NSCLC**, explizit zugelassenes Arzneimittel. Daher steht mit Alectinib erstmals ein zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit dieser Treiberalteration in der adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung. In der NCCN-Leitlinie wird Alectinib dementsprechend bereits als präferierte Behandlungsoption empfohlen, und auf der „Magnitude of Clinical Benefit Scale“ der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird Alectinib mit der für die adjuvante Situation höchstmöglichen Kategorie „A“ bewertet (9, 10). Darüber hinaus hat das CHMP diesen Umstand mit der Verlängerung der Market Exclusivity gewürdigt (11).

„2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder...“

Wie in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 weiter ausgeführt wird, kommt gemäß aktueller nationaler und internationaler Leitlinien für Patienten mit vollständig reseziertem ALK-positivem NSCLC und hohem Risiko für ein Rezidiv eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie infrage, wobei als Kombinationspartner u.a. Vinorelbin, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt werden (2–5). Für Vinorelbin liegen die meisten Studiendaten vor, allerdings ist Pemetrexed im direktem Vergleich beim vollständig resezierten nicht-plattenepithelialen NSCLC besser verträglich und stellt damit eine wichtige Alternative zu Vinorelbin dar (12). In der Studie von Kenmotsu et al. trat ein schweres unerwünschtes Ereignis (UE Grad ≥ 3) bei 99,7 % der mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin behandelten Patienten auf, während es im Vergleichsarm der mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelten Patienten nur bei 47,7 % der Patienten auftrat (12). Carboplatin wird

darüber hinaus als Alternative von Cisplatin anerkannt, wenn die Gabe von Cisplatin nicht erfolgen kann (4, 5).

Eine Kombination aus Pemetrexed mit Cis- oder Carboplatin stellt bei Patienten mit einem Adenokarzinom die bevorzugte Behandlungsoption dar. Die Präferenz für Pemetrexed bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC begründet sich zudem mit den Erfahrungen in der fortgeschrittenen/metastasierten Situation. In der ersten Zulassungsstudie eines ALK-Inhibitors wurde Crizotinib in der Zweitlinie nach einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie untersucht (13). In dieser Studie wurde im Kontrollarm entweder Docetaxel oder Pemetrexed eingesetzt. Crizotinib war beiden Chemotherapeutika überlegen, aber Patienten unter Pemetrexed zeigten einen deutlich günstigeren Verlauf als unter Docetaxel. In der Folge wurde in weiteren klinischen Prüfungen von ALK-Inhibitoren Pemetrexed als bevorzugter Kombinationspartner für Cis- oder Carboplatin verwendet (14–16). Die Leitlinien weisen darauf hin, dass Pemetrexed als Chemotherapie die höchste intrinsische Effektivität bei ALK-positiven Tumoren hat (9). Entsprechend der Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien zur lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiesituation wird auch im deutschen Versorgungsalltag beim ALK-positiven NSCLC häufig Pemetrexed eingesetzt (3, 2).

Sowohl im Hinblick auf die Versorgung, als auch auf die Durchführung einer klinischen Studie ist für die Patienten eine Auswahl verschiedener Chemotherapie-Regime essenziell, da individuell abgewogen werden muss, welche Kombination die geeignetste ist. Dabei spielen unter anderem Komorbiditäten, der Allgemeinzustand, Wechselwirkungen von Begleitmedikamenten eine Rolle. Die für den einzelnen Patienten am besten geeignete Kombination kann nur bei einer Auswahl an anerkannten und in der Versorgung sowohl etablierten als auch in den Leitlinien empfohlenen Optionen eingesetzt werden.

„3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.“

Aufgrund fehlender Zulassungen für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion explizit bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC standen für diese Patienten bislang nur platinhaltige Chemotherapiekombinationen zur Verfügung, die auch bei Patienten ohne diese Treiberalteration zum Einsatz kommen (2–5). Dabei handelt es sich bei den meisten der infrage kommenden Kombinationen um eine zulassungsüberschreitende Anwendung.

Jedoch sind gerade die Patienten mit einer ALK-Genfusion als eine gesonderte Patientenpopulation innerhalb des NSCLC zu behandeln. Dies äußert sich beispielsweise darin, dass die ALK-Translokation häufiger bei Adenokarzinomen als bei Plattenepithelkarzinomen auftritt und die Patienten zumeist deutlich jünger, weiblich und zum großen Teil Nicht- bzw. Nie-Raucher sind (17–19). Wie bereits zuvor ausgeführt, stellt hier die Kombination aus Platin-Derivat plus Pemetrexed ein präferiertes Therapie-Regime dar. Die Tatsache, dass die Prüfarzte in der Studie ALINA in 80 % der Fälle eine Platinkombination mit Pemetrexed verabreicht haben, bestätigt, dass insbesondere dieses eine bevorzugte Therapieoption in der Patientenpopulation mit ALK-positivem NSCLC darstellt (20).

Im Hinblick auf §6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V lässt sich daher schlussfolgern, dass eine sachgemäß definierte ZVT die Besonderheiten der Patienten mit Treiberalterationen und insbesondere wie im vorliegenden Fall die ALK-Genfusion berücksichtigen sollte. Neben einer Auswahl verschiedener Chemotherapie-Regime innerhalb der ZVT ist die Hinzunahme von mindestens Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed auch bei fehlender Zulassung im Anwendungsgebiet für diese Patientenpopulation essenziell. Die am 16.05.2018 unter Vorgangsnummer 2018-B-027 vom G-BA für alle Patienten im AWG als ZVT definierte platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder bei Unverträglichkeit Carboplatin in Kombination mit entweder Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed entspricht den aktuellen Leitlinien und sollte auch zum aktuellen Zeitpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden (6).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die ursprüngliche Beratung durch den G-BA zum vorliegenden Anwendungsgebiet und der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse sind die Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier.

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. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa®: Stand: 6.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499> [aufgerufen am: 27.06.2024].
2. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL: Stand: März 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC):. Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl> [aufgerufen am: 27.05.2024].
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
5. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-027. Alectinib zur Behandlung des (ALK)-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom: Datum des Gesprächs: 16.05.2018; 2018.
7. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers (Basel)*; 14(6), 2022. doi: 10.3390/cancers14061400.
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 5b des Gesetzes vom 22. Dezember 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 408) geändert worden ist: Stand: 22.12.2023. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2024: Stand: 23.04.2024. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 24.05.2024].

10. European Society For Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard Alectinib-ALINA: Stand: 27.05.2024. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-439-1> [aufgerufen am: 28.05.2024].
11. European Medicines Agency. Rapporteur's assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004: Invented name: Alectinib; April 2024.
12. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 38(19):2187–96, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02674.
13. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 368(25):2385–94, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
14. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 371(23):2167–77, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
15. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J 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. *Lancet*; 389(10072):917–29, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
16. Takeyasu Y, Yoshida T, Masuda K, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y et al. Lorlatinib Versus Pemetrexed-Based Chemotherapy in Patients With ALK-rearranged NSCLC Previously Treated With Alectinib. *JTO Clin Res Rep*; 3(5):100311, 2022. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100311.
17. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol*; 6:423–32, 2014. doi: 10.2147/CLEP.S69718.
18. Digumarthy SR, Mendoza DP, Lin JJ, Rooney M, Do A, Chin E et al. Imaging Features and Patterns of Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer with RET Rearrangements. *Cancers (Basel)*; 12(3), 2020. doi: 10.3390/cancers12030693.
19. Mori M, Hayashi H, Fukuda M, Honda S, Kitazaki T, Shigematsu K et al. Clinical and computed tomography characteristics of non-small cell lung cancer with ALK gene rearrangement: Comparison with EGFR mutation and ALK/EGFR-negative lung cancer. *Thorac Cancer*; 10(4):872–9, 2019. doi: 10.1111/1759-7714.13017.
20. Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*; 34:S1295-S1296, 2023. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.051.

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.

Die Zielpopulation im AWG umfasst erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die ein hohes Risiko für ein Rezidiv aufweisen. Entsprechend den Abschnitten 4.1 und 5.1. der Alecensa[®] Fachinformation erfolgt die Therapie mit Alectinib bei einem positiven ALK-Status direkt im Anschluss an die Operation und es findet zuvor keine Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie statt (1). Darüber hinaus handelt es sich ausdrücklich um Patienten, die nach vollständiger Tumorresektion ein hohes Rezidivrisiko haben. Dies bezieht sich auf Patienten, die eine aktive adjuvante Therapie zur Erreichung des kurativen Therapieziels benötigen, und für die beobachtendes Abwarten nach Einschätzung des behandelnden Arztes nicht ausreichend ist. Gemäß den Erläuterungen zu den Auswahlkriterien unter 5.1 der Alecensa[®] Fachinformation wurden in die Zulassungsstudie ALINA Patienten mit Tumoren im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach UICC-Version 7 eingeschlossen, für die aus Sicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für ein Rezidiv nach vollständiger Tumorresektion vorlag.

Beim frühen NSCLC weisen etwa 5 % aller Patienten ein aus einer Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf (2, 3). Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines ALK-positiven NSCLC sind nicht bekannt. Die ALK-Translokation tritt häufiger bei Adenokarzinomen als bei Plattenepithelkarzinomen auf, wobei sie zumeist nicht gemeinsam mit anderen zielgerichtet therapiebaren Treiberalterationen wie z.B. der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutationen oder der Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog G12C (KRAS)-Mutation vorkommt (4, 5). Die Patienten sind häufig deutlich jünger als Patienten mit einem NSCLC ohne Treiberalterationen, weiblich und zum großen Teil Nicht- bzw. Nie-Raucher (4–6). Aus den Patientencharakteristika lassen sich umgekehrt jedoch keine Rückschlüsse auf das Vorhandensein eines ALK-positiven NSCLC ziehen (7, 8). Der Krankheitsverlauf beim ALK-positiven NSCLC ist grundsätzlich vergleichbar mit dem Verlauf des Lungenkarzinoms allgemein. Allerdings sind Patienten mit einem ALK-positiven Tumor überproportional häufig von einer Metastasierung ins Zentralnervensystem (ZNS) betroffen (9, 10).

Die Beschreibung der Erkrankung im nachfolgenden Text beschränkt sich allgemein auf das NSCLC in den frühen Stadien I-III sowie dessen Behandlung.

In den frühen Stadien des NSCLC ist die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzenden Strukturen der Lungen beschränkt. Eine Fernmetastasierung liegt nicht vor. In den Stadien I bis III des NSCLC besteht ein kurativer Therapieanspruch (11). Aufgrund der geringen Ausbreitung des NSCLC liegen häufig entweder keine oder nur durch Infiltration des lokalen Gewebes bedingte Symptome vor (11). Manche Patienten berichten über unspezifische Beschwerden, wie sie auch in den fortgeschrittenen Stadien auftreten. Zu den häufigsten Symptomen von Lungenkrebs gehören Husten, Gewichtsverlust und Kurzatmigkeit (12). Die Diagnose erfolgt in den frühen Stadien daher teilweise als Zufallsbefund durch eine aus anderen medizinischen Gründen (z. B. Pneumonie oder Herzerkrankungen) durchgeführte Bildgebung des Thorax (11).

Zur Therapieplanung ist die genaue Beschreibung der Größe des Primärtumors, seiner Lagebeziehung und Infiltration umliegender Gewebe, Befall mediastinaler oder hilärer Lymphknoten sowie Vorliegen von Fernmetastasen relevant. Hierfür werden unterschiedliche Bildgebungen wie Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT) bzw. Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT) sowie ggf. die Knochenszintigraphie empfohlen (11, 13–15). Die Abklärung vergrößerter bzw. tumorverdächtiger Lymphknoten im Mediastinum oder anderweitiger tumorsuspekter Befunde kann mittels endobronchialen oder endoösophagealem Ultraschall mit Feinnadelbiopsie sowie Mediastinoskopie oder CT-gesteuerter Punktion mit Biopsieentnahme erfolgen (11, 13–15). Hierdurch kann das UICC-Stadium mit den unten beschriebenen T-, N- und M-Deskriptoren präoperativ bestmöglich beschrieben werden.

Klassifikation und Stadieneinteilung

Das NSCLC wird, wie andere Tumore auch, anhand definierter Deskriptoren der TNM-Klassifikation, sowie in Stadien anhand Kriterien der UICC eingeteilt, aktuell vorliegend in der 8. Auflage (16). Die Beschreibung des Tumors durch die TNM-Deskriptoren und das entsprechende Stadium ist einerseits anhand der präoperativ erhobenen Befunde (klinisches Stadium) und andererseits anhand der postoperativen Befunde (pathologisches Stadium) möglich (17).

Die aktuell gültige Version 8 der UICC-Stadieneinteilung trat im Januar 2017 in Kraft (17). Entsprechend der Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) wurden hierbei in der Definition der T-Deskriptoren und bei der Stadieneinteilung im Vergleich zur 7. Version folgende Veränderungen vorgenommen (18, 19).

- Es erfolgte eine Anpassung der Größengrenzwerte der einzelnen T-Deskriptoren, sowie eine Neueinteilung anhand qualitativer Merkmale wie Lage in Bezug zum Hauptbronchus, Atelektasenbildung und Invasion des Zwerchfells. Eine Anpassung des N-Deskriptors erfolgte nicht (siehe Tabelle 3-1).
- Des Weiteren erfolgte eine Neuordnung der Stadien für die Kombinationen T1N1M0, T2aN1M0, T3N2M0, T3N3M0 und T4N3M0 (siehe Tabelle 3-2).

- Die Umcodierung der TNM-Definitionen und entsprechender Stadien von der 7. Zur 8. Version zeigen einige Verschiebungen insbesondere durch die geänderte Definition des T3-Deskriptors (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (16, 20)

TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (21–23)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (18, 24, 25)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt	T1	Größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
		T1a (mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
T1a	Größter Durchmesser < 2 cm	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
T1b	Größter Durchmesser > 2 < 3 cm	T1b	Größter Durchmesser > 1 oder ≤ 2 cm
		T1c	Größter Durchmesser > 2 oder ≤ 3 cm
T2	Größter Durchmesser > 3 < 7 cm oder Infiltration des Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Karina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte partielle Atelektase oder Pneumonitis	T2	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina aber ohne direkte Invasion der Karina Infiltration der viszeralen Pleura oder Tumorbedingte Atelektase oder Pneumonitis die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	Größter Durchmesser > 3 < 5 cm	T2a	Größter Durchmesser > 3 aber ≤ 4 cm
T2b	Größter Durchmesser > 5 < 7 cm	T2b	Größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (21–23)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (18, 24, 25)	
	T3	Größter Durchmesser > 7 cm oder Infiltration des Diaphragma , Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard Tumor unter Einbeziehung des Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina , aber ohne Beteiligung der Karina Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder Pneumonitis Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen	T3	Größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus oder parietales Perikard Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration des Diaphragma , Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
	N0	Keine Lymphknotenmetastasen	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M	Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.		
	M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen	M1	Fernmetastasen

TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (21–23)		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition (18, 24, 25)	
M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss
M1b	Fernmetastasen	M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
		M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (16, 20)

Klassifikation der Tumorstadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition (20, 26)				Klassifikation der Tumorstadien IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition(16, 19)			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi)	N0	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	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a/b T2a/b T3 T3 T4 T4	N2 N2 N1 N2 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0	IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T4 T1 T2 T3 T4	N2 N3 N3 N3 N3	M0 M0 M0 M0 M0	IIIB	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

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

Tabelle 3-3: Überführung der TNM Definitionen von Version 7 nach Version 8 der UICC Klassifikation für Lungenkarzinome nach IASLC (adaptiert nach (17))

			Überführung 7. Version → 8. Version			
T-Deskriptor			N-Deskriptor			
Beschreibung des T-Deskriptors	T in der 7. Edition	T in der 8. Edition	N0	N1	N2	N3
Tumore < 1 cm	T1	T1a	IA→ IA1	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 1–2 cm	T1	T1b	IA→ IA2	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 2–3 cm	T1	T1c	IA→ IA3	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 3–4 cm, Infiltration der viszeralen Pleura, des Hauptbronchus mit 2 cm oder mehr Abstand zu der Karina, Tumore die zu einer partiellen Atelektasen oder Pneumonitis führen	T2a	T2a	IB	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 4–5 cm, Infiltration der viszeralen Pleura, des Hauptbronchus mit 2 cm oder mehr Abstand zu der Karina, Tumore die zu einer partiellen Atelektasen oder Pneumonitis führen	T2a	T2b	IB→ IIA	IIA→ IIB	IIIA	IIIB
Tumore > 5–7 cm	T2b	T3	IIA→ IIB	IIB→ IIIA	IIIA→ IIIB	IIIB→ IIIC
Infiltration des Hauptbronchus mit < 2 cm Abstand zu der Karina oder tumorbedingte komplette Atelektase oder Pneumonitis, Tumore bis 4 cm	T3	T2a	IIB→ IB	IIIA→ IIB	IIIA	IIIB

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

			Überführung 7. Version → 8. Version			
T-Deskriptor			N-Deskriptor			
Beschreibung des T-Deskriptors	T in der 7. Edition	T in der 8. Edition	N0	N1	N2	N3
Infiltration des Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina oder tumorbedingte komplette Atelektase oder Pneumonitis, Tumore 4–5 cm	T3	T2b	IIB→ IIA	IIIA→ IIB	IIIA	IIIB
Infiltration der Brustwand, des Nervus phrenicus, der mediastinalen Pleura oder des parietalen Herzbeutels	T3	T3	IIB	IIIA	IIIA→ IIIB	IIIB→ IIIC
Infiltration des Zwerchfells	T3	T4	IIB→ IIIA	IIIA	IIIA→ IIIB	IIIB→ IIIC
Tumore > 7 cm	T3	T4	IIB→ IIIA	IIIA	IIIA→ IIIB	IIIB→ IIIC
Infiltration des Mediastinum, des Herz, der großen Gefäße, der Luftröhre, des Nervus laryngeus recurrence, der Speiseröhre, der Wirbelkörper oder der Karina; Tumore mit separatem Knoten im gleichen oder einem anderem ipsilateralen Lappen als dem primären	T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB→ IIIC

Behandlungsoptionen

Ein Großteil der Literatur wurde unter der 7. Version der TNM- & UICC-Klassifikation oder vorherigen Versionen erhoben. Ebenso wurde die Studie ALINA basierend auf der zu dieser Zeit gültigen 7. Version geplant und durchgeführt. Die nachfolgenden Ausführungen zur Behandlung beziehen sich, sofern nichts anders angegeben, auf die gültige 8. Version (11, 13–15).

Im klinischen Stadium I wird grundsätzlich ein operatives Vorgehen angestrebt (11, 13–15). Im Tumorstadium IB (Tumoren ≥ 4 cm; Version 7 der UICC-Klassifikation) wird eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie von den deutschen Leitlinien als Therapieoption angesehen (11, 13). Eine klare Empfehlung für eine postoperative Chemotherapie im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm; Version 7 der UICC-Klassifikation) wird hingegen von der ESMO-Leitlinie gegeben (14, 15). Zwei Metaanalysen sowie insbesondere die Studie CALGB 9633 sehen einen Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie auch in dem Stadium IB nach UICC-Version 7 (27–29). In der aktuellen 8. Klassifikation werden Tumore mit einer Größe zwischen 4 und 5 cm (T2b) und N0 Status nicht mehr als Stadium IB, sondern als IIA eingeordnet.(11, 13–15).

Im klinischen Stadium II und IIIA, das nicht durch einen N2-Deskriptor beschrieben ist, wird eine vollständige Resektion, gefolgt von einer adjuvanten systemischen Therapie empfohlen (11, 13–15). Als Alternative steht eine neoadjuvante systemische Therapie gefolgt von einer Operation zur Verfügung (11). Ist bei Patienten eine funktionelle und medizinische Operabilität nicht gegeben, kann eine definitive Radio(chemo)therapie mit kurativer Intention erfolgen (11, 13–15).

Die vollständige operative Entfernung des Tumors bildet die Grundlage für eine potenzielle Heilung des Tumorleidens und wird in den frühen Stadien des NSCLC daher stets angestrebt, ggf. auch mittels einer erneuten Operation bei initial pathologisch nicht vollständiger Resektion (13). Alternativ steht, für den Fall einer R1-Resektion, eine adjuvante simultane oder sequentielle Radiochemotherapie zur Verfügung (11, 13–15).

Die Therapieempfehlungen für die klinischen Stadien IIIA und IIIB, beschrieben mit einem N2-Deskriptor, sind heterogen, und eine interdisziplinäre Falldiskussion der beteiligten Fachabteilungen zur Festlegung des Therapiekonzeptes wird empfohlen (13–15). Neben der primären Operation gefolgt von einer systemischen adjuvanten Therapie, sowie der neoadjuvanten systemischen Therapie gefolgt von Operation stehen noch das Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Radiochemotherapie und einer Operation sowie eine definitive Radiochemotherapie zur Verfügung (11, 13–15). Eine Infiltration des umliegenden Gewebes, der Ausbreitungsgrad des Lymphknotenbefalls sowie vorliegende Komorbiditäten beeinflussen die Wahl des Therapiekonzeptes maßgeblich, und die Therapieentscheidung soll in interdisziplinären Tumorboards getroffen werden (11, 13–15).

Bei den technisch inoperablen klinischen Stadien IIIB/C, die durch eine N3-Beschreibung geprägt sind, wird eine Radiochemotherapie empfohlen (11, 14, 15). Diese wird im Falle eines Nicht-Fortschreitens unter der Radiochemotherapie bei Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-

Expression ≥ 1 % auf den Tumorzellen um eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab ergänzt (11, 13–15).

Da das vorliegende Anwendungsgebiet nur Patienten umfasst, bei denen eine primäre vollständige Resektion des Tumors erfolgreich durchgeführt wurde und der behandelnde Arzt aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine adjuvante Behandlung als indiziert ansieht, fokussieren sich die folgenden Ausführungen auf die primäre operative Resektion und die adjuvante Therapie.

Operative Resektion

Tumore, die Lappengrenzen nicht überschreiten, werden durch Entfernung des ganzen Lungenlappens (Lobektomie) entfernt. Bei Tumoren der rechten Lungenseite, die Lappengrenzen überschreiten, kann eine Entfernung der beiden betroffenen Lungenlappen (Bilobektomie) erfolgen. Bei Tumoren mit zentraler Lage, bei peripherem Überschreiten der Lappengrenzen oder einem interlobulären Einbruch von Lymphknotenmetastasen ist die Entfernung des gesamten Lungenflügels (Pneumonektomie) die Therapie der Wahl. Da diese Operation jedoch mit einer deutlich höheren Komplikationsrate einhergeht, kann in bestimmten Fällen eine Entfernung des befallenen Lungenlappens mit Hauptbronchusmanschette erfolgen (Manschettenresektion; *sleeve lobectomy*). Aufgrund hoher Lokalrezidivraten werden Keilresektionen oder Segmentresektionen eines Lungenlappens nicht empfohlen. Ein weiterer Bestandteil der operativen Tumorbehandlung ist die systematische Entfernung der mediastinalen und hilären Lymphknoten (Lymphadenektomie). Als Alternative steht das Lymphknotensampling zur Verfügung. Hierbei werden nur selektiv Lymphknoten entfernt (13, 30).

Trotz der zunehmend verfügbaren invasiven Methoden zur präoperativen Beurteilung der Tumorausdehnung und des Lymphknotenbefalls bleibt eine Differenz zwischen klinischer präoperativer und pathologischer postoperativer Beurteilung bestehen. Eine große niederländische Analyse zeigt, dass über den Zeitraum von 2005 bis 2017 die Rate eines unerwarteten N2-Befalls konstant bei etwa 9 % lag, obwohl die präoperativen invasiven Methoden der Lymphknoten-Stadieneinteilung zugenommen hatten (31). Auch die Daten des CRISP-Registers (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma Patients) zu den Stadien I-III zeigen diese Differenz zwischen prätherapeutischer Annahme und postoperativer Beurteilung in Bezug auf den T- und N-Deskriptor sowie entsprechend auf die Stadieneinteilung (32). Hierdurch kann es zu einem postoperativ höheren Stadium im Vergleich zu dem präoperativ ermittelten Stadium kommen.

Adjuvante systemische Therapie

Die Planung der adjuvanten Behandlung erfolgt auf Basis der am OP-Resektat ermittelten Stadieneinteilung und des Resektionsstatus. Darüber hinaus spielen für die Bestimmung des Rezidivrisikos weitere Kriterien eine Rolle, die sich derzeit dynamisch entwickeln (33–35). Da es, wie oben angeführt, zwischen dem präoperativen klinischen Stadium und dem postoperativen pathologischen Stadium zu Differenzen kommen kann, kann eine Anpassung des initial geplanten Vorgehens notwendig sein. Bei inkompletter Resektion des Tumors stehen

eine Nachresektion oder Bestrahlung zur Verfügung. Nach kompletter Resektion erfolgt im pathologischen Stadium I bei Tumoren < 4 cm Durchmesser keine weitere adjuvante Behandlung. Im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) stellt die adjuvante Therapie derzeit eine mögliche Option dar, die in den einschlägigen Leitlinien als „Kann“-Option aufgeführt wird und patientenindividuell u.a. in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko entschieden werden muss. In den pathologischen Stadien IIA bis IIIA besteht immer ein erhöhtes Rezidivrisiko und damit die klare Indikation für eine adjuvante Therapie. Auch für Patienten im pathologischen Stadium IIIB nach R0-Resektion kann eine adjuvante systemische Therapie nach Abwägung im Tumorboard eine Option darstellen. Die adjuvante Strahlentherapie nach kompletter Resektion hat einen negativen Einfluss auf die Prognose und wird aufgrund der Daten der LungART Studie nicht mehr empfohlen (11, 13, 14, 36, 37).

Aufgrund der Verfügbarkeit von zielgerichteten bzw. Immun-Therapeutika wird heute vor Einleitung einer Systemtherapie in der Adjuvanz eine Testung auf PD-L1-Expression, EGFR Exon 18-21 Mutationen sowie ALK-Translokationen empfohlen. Bei Vorliegen entsprechender Kriterien wird dann eine Chemotherapie entweder ergänzt oder auch ganz ersetzt (s. u.) (11, 13).

Adjuvante Chemotherapie

Es wird eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie über 4 Zyklen empfohlen, wobei die meisten Daten für die Kombination mit Vinorelbin vorliegen (11, 13–15). Unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und dem Nebenwirkungsspektrum können auch andere cisplatinbasierte Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder Pemetrexed (11, 13–15, 38). Pemetrexed ist bei Vorliegen eines nicht-plattenepithelialen NSCLC allgemein der präferierte Kombinationspartner für Cis- oder Carboplatin. In einer Phase III-Studie zum Vergleich von Pemetrexed und Vinorelbin in der adjuvanten cisplatinbasierten Chemotherapie erwiesen sich beide Chemotherapeutika als gleich wirksam, Pemetrexed war jedoch deutlich besser verträglich (39). In der Studie von Kenmotsu et al. trat ein schweres unerwünschtes Ereignis (Grad ≥ 3) bei 99,7 % der mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin behandelten Patienten auf, während es im Vergleichsarm der mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelten Patienten nur bei 47,7 % der Patienten auftrat (39). In der ersten Zulassungsstudie eines ALK-Inhibitors wurde Crizotinib in der Zweitlinie nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie untersucht (40). In dieser Studie wurde im Kontrollarm entweder Docetaxel oder Pemetrexed eingesetzt. Crizotinib war beiden Chemotherapeutika überlegen, aber Patienten unter Pemetrexed zeigten einen deutlich günstigeren Verlauf als unter Docetaxel. In der Folge wurde in weiteren klinischen Prüfungen von ALK-Inhibitoren Pemetrexed als bevorzugter Kombinationspartner für Cis- oder Carboplatin verwendet (41–43). Die aktuellen Leitlinien weisen darauf hin, dass Pemetrexed als Chemotherapie die höchste intrinsische Effektivität bei ALK-positiven Tumoren hat (13). Entsprechend der Empfehlungen zur lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiesituation wird auch im deutschen Versorgungsalltag beim ALK-positiven NSCLC häufig Pemetrexed eingesetzt (11, 13); in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen kommt als Alternative z. B. Vinorelbin infrage (32).

Die Gabe von Carboplatin ist nicht umfassend untersucht, wird jedoch auch als akzeptierte Alternative aufgeführt, wenn die Gabe von Cisplatin nicht möglich ist (14, 15). Da sich Patienten nach der Operation, insbesondere nach einer Pneumonektomie oder bei höherem Alter, in einem reduzierten Allgemeinzustand befinden können, kann es individuell zu Abweichungen bei Zyklenanzahl oder Dosisintensität der platinbasierten adjuvanten Chemotherapie kommen (44).

Adjuvante Krebsimmuntherapie

Für Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (TC, Tumor Cells) aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, wurde im Juli 2022 auf Basis der positiven Ergebnisse der Studie Impower010 die Monotherapie mit Atezolizumab im Anschluss an die platinbasierte Chemotherapie zugelassen (45, 46). Im Oktober 2023 wurde auf Basis der Studie Keynote-091 Pembrolizumab nach platinbasierter Chemotherapie unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus ebenfalls zur adjuvanten Behandlung des NSCLC zugelassen. Die Studie schloss Patienten mit einer ALK-Fusion zwar nicht aus, jedoch war in der Zulassungsstudie nur bei einem sehr geringen Anteil von jeweils 7 Patienten (1,2 %) je Studienarm eine ALK-Fusion nachgewiesen worden, sodass der Ausschuss für Humanarzneimittel und Medizinprodukte (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) schlussfolgert, dass hinsichtlich der ALK-Fusion keine Aussagen zum Nutzen von Pembrolizumab ableitbar sind (47, 48). Daher bestand die Standard-Therapie eines ALK-positiven NSCLC in der adjuvanten Situation bislang einzig aus einer nicht-zielgerichteten platinbasierten Chemotherapie.

Adjuvante zielgerichtete Therapie

Seit Mai 2021 steht mit Osimertinib eine zielgerichtete Option für die adjuvante Therapie von Patienten mit EGFR-Substitutionsmutationen im Exon 21 oder -Deletionen im Exon 19 zur Verfügung (49). Diese Therapie kann entweder im Anschluss an eine platinbasierte Standard-Chemotherapie oder als alleinige systemische Therapie eingesetzt werden und wird bei geeigneten Patienten in allen Leitlinien empfohlen (11, 13–15).

Für das ALK-positive NSCLC war bisher keine zielgerichtete Behandlungsoption in der Adjuvanz zugelassen. Die positiven Daten aus der Phase III-Studie ALINA lassen aber erwarten, dass Alectinib nach Zulassung für diese Patienten einen neuen Standard für die adjuvante Behandlung setzen wird (50).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Therapieziele und therapeutischer Bedarf in der adjuvanten Behandlung des NSCLC

Die Therapieplanung in den frühen Stadien erfolgt in der Regel durch ein multidisziplinäres Tumorboard, um unter Berücksichtigung der Tumorausbreitung, Operabilität und klinischen Merkmalen der Patienten eine individuell optimierte Therapie zu finden. Es besteht, vor allem bei erfolgreicher vollständiger Tumorsektion, ein kurativer Therapieanspruch.

Die UICC-Stadieneinteilung ist der beste Indikator für die Überlebensprognose der Patienten. Die 5-Jahres Überlebensraten liegen im pathologischen Stadium I (nach Version 8 der UICC-Klassifikation) bei 73-90 %, im Stadium II bei 56-65 %, im Stadium IIIA bei 41 % und im Stadium IIIB nur noch bei 24 % (19). In den letzten Jahren wurden neben der Stadieneinteilung zahlreiche weitere Kriterien für ein erhöhtes Rezidivrisiko – und damit die Indikationsstellung für eine adjuvante Therapie – identifiziert (33–35); diese haben zwar noch keinen Einzug in die entsprechenden Leitlinien gehalten, spielen aber bei Entscheidungen des Tumorboards durchaus bereits eine Rolle.

Eine möglichst frühe Entdeckung des Lungenkrebses ist für die Prognose der Patienten sehr relevant. Bisher ist in Deutschland noch kein Lungenkarzinomscreening etabliert, jedoch zeigen die Daten aus 8 Studien mit über 90.000 Patienten eine Reduktion der Mortalität durch ein Lungenkrebscreening (51). Entsprechend der positiven Empfehlung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Durchführung eines low-dose-CT zum Screening auf Lungenkrebs bei (ehemals) starken Rauchern ist auf einen zukünftig höheren Anteil möglichst früher Diagnosen des NSCLC zu hoffen (51).

Trotz pathologisch bestätigter vollständiger Resektion sind Rezidive häufig. In der diesbezüglich als Referenz geltenden LACE-Metaanalyse entwickelte ohne adjuvante Chemotherapie etwa die Hälfte der Patienten innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv (52). Durch das Auftreten eines Rezidivs geht in der Regel das kurative Therapieziel verloren, und die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patienten besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz endgültig gescheitert ist. Die Vermeidung von Rezidiven und Verlängerung der Überlebenszeit sind damit erklärte Therapieziele der adjuvanten systemischen Therapie.

Patienten mit einem NSCLC und insbesondere jene mit einem ALK-positiven Tumor sind überproportional häufig von einer Metastasierung ins Zentralnervensystem (ZNS) betroffen (9, 10). Damit einhergehend weisen sie einen ungünstigen klinischen Verlauf mit Einschränkungen der Lebensqualität, der neurologischen kognitiven Funktion und des Überlebens auf (53–57). Zudem bedarf die Manifestation der Erkrankung im ZNS eines besonderen therapeutischen Vorgehens. Zur symptomatischen Behandlung erfolgt die Gabe von Kortikosteroiden in der niedrigsten wirksamen Dosierung, um die typischen Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Je nach Ausgangscharakteristika des Patienten, Symptomatik sowie Größe und Anzahl der Hirnmetastasen kann eine Lokalthherapie bestehend aus Chirurgie und/oder gezielter lokaler

Radiotherapie erfolgen (11). Um die neurologische Morbidität, die mit solchen lokalen Verfahren einhergehen kann, zu vermeiden, ist es insbesondere wünschenswert, eine Metastasierung ins ZNS zu verhindern oder zumindest hinauszuzögern.

Mehrere randomisierte Studien und Metaanalysen konnten eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie nach erfolgreicher operativer Entfernung des frühen NSCLC zeigen. Durch die Gabe der postoperativen platinbasierten Kombinationschemotherapie konnte eine Verbesserung von etwa 4-15 % im 5-Jahres-Gesamtüberleben erreicht werden (27, 52, 58–61). In der Metaanalyse von Pignon et al. zeigte sich ein Zugewinn in der absoluten 5-Jahres Überlebensrate von 3,9 % nach 3 Jahren und von 5,4 % nach 5 Jahren. Für das krankheitsfreie Überleben (DFS, Disease-Free Survival) betrug der Zugewinn zur absoluten Überlebensrate stabil 5,8 % nach 3 und 5 Jahren (52). Ein Cochrane Review konnte ebenfalls den Vorteil der adjuvanten Chemotherapie nach Operation mit einem absoluten Zugewinn in der 5-Jahres Überlebensrate von 4 % nachweisen (62). Eine Interpretation des Effektes der Chemotherapie bezogen auf die jeweiligen Stadien ist heute schwierig, da die Patienten zwischen 1985-2001 rekrutiert wurden und die Daten auf älteren TNM- bzw. Staging-Klassifikationen beruhen.

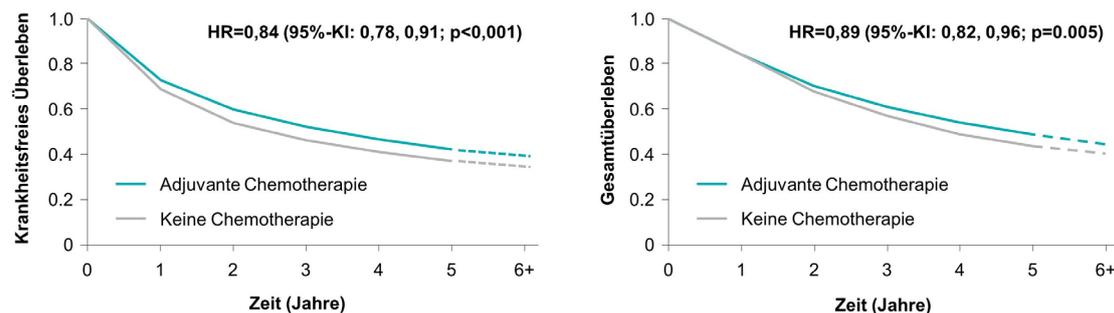


Abbildung 3-1: Ergebnisse der Metaanalyse von Pignon et al. für Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben (52)

Es liegen nur wenige Daten aus Studien vor, die unter den neueren TNM-Beschreibungen und UICC-Klassifikationen der 6. oder 7. Version erfolgten. Sowohl die Studie E1505 (adjuvante Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab im komplett resezierten NSCLC in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA), als auch die Studie JIPANG (Vergleich zweier cisplatinbasierten Chemotherapie-Regime im komplett resezierten nicht-plattenepithelialen NSCLC in den Stadien II-IIIa) und die Studie ITACA (Vergleich einer auf Basis pharmakogenetischer Merkmale ausgewählten Chemotherapie im Vergleich zu einer Standard Chemotherapie im komplett resezierten NSCLC in den Stadien II-IIIa) zeigten keine Ergebnisse, die zu einer Veränderung des Therapiestandards geführt haben. In den Studien zeigte sich ein medianes DFS von etwa 37-40 Monaten mit einer DFS-Rate von etwa 60 % bei 2 Jahren für die Kontrollarme. Das mediane Gesamtüberleben (OS, Overall survival) war in zwei von drei

Studien im Kontrollarm trotz einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 bzw. 46 Monaten nicht erreicht. In der dritten Studie lag das mediane OS bei 86 Monaten (38, 39, 63).

Dies zeigt, welche lange Studienlaufzeiten notwendig sind, um in einer Ereigniszeitanalyse den Median für das DFS bzw. OS zu erreichen. Da sich der Effekt einer adjuvanten Therapie auf das Überleben in den frühen Stadien des NSCLC erst nach vielen Jahren Nachbeobachtungszeit quantifizieren lässt, kommt dem früher erfassbaren DFS eine besondere Bedeutung zu. In einer Analyse von 24 Studien mit mehr als 7.500 Patienten konnte für die adjuvante Chemotherapie eine sehr gute Prädiktion des DFS für das OS gezeigt werden (64).

Die Resektion des Tumors und die adjuvante Chemotherapie haben das Behandlungsergebnis in den frühen Stadien des NSCLC verbessert, jedoch stagnierte die Entwicklung für etwa 20 Jahre. Zudem erleidet fast die Hälfte der Patienten trotz der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv und befindet sich damit in der Regel in einem nicht mehr kurativen Therapiebereich. Die Vermeidung von Rezidiven stellt daher ein essenzielles Therapieziel in der kurativen Therapiesituation dar. Eine frühe Diagnose des Lungenkrebses und eine effektive Behandlung einschließlich der Reduktion des Rezidivrisikos sind somit die relevanten Therapieziele, um bei einem möglichst großen Anteil der Patienten eine Heilung zu erreichen.

Für Patienten mit einem NSCLC ohne Treibermutationen und mit einer hohen PD-L1-Expression ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) hat die Checkpoint-Inhibition durch den anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie einen bedeutenden Fortschritt gebracht. Aufgrund des klinisch relevanten und signifikanten Vorteils bei der Verhinderung von Rezidiven und der Reduzierung des Sterberisikos führte die Studie IMpower010 zu einer Zulassung von Atezolizumab für die adjuvante Therapie des NSCLC bei Tumoren ohne ALK- bzw. EGFR-Alterationen. Atezolizumab wird daher in nationalen und internationalen Leitlinien in dieser Indikation empfohlen (13–15, 65).

Im Oktober 2023 wurde Pembrolizumab nach platinbasierter Chemotherapie und unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus zur adjuvanten Behandlung des NSCLC zugelassen. Die Zulassung schließt ALK-positive Patienten zwar nicht aus, allerdings schlussfolgerte das CHMP aufgrund der sehr geringen Anzahl ALK-positiver Patienten (1,2 %) in der Zulassungsstudie, dass hinsichtlich der ALK-Fusion keine Aussagen zum Nutzen von Pembrolizumab ableitbar sind (47, 48, 66).

Für Patienten mit einer Mutation im EGFR-Gen konnten in der adjuvanten Therapiesituation erstmals ähnlich positive Ergebnisse aus der Studie ADAURA für Osimertinib berichtet werden. Auch in dieser Studie zeigten sich bei Patienten in den Stadien II-IIIa klinisch relevante und signifikante Vorteile im DFS und Gesamtüberleben (67, 68).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Alectinib

Bis zur Zulassung von Alectinib waren in der Adjuvanz somit keine zielgerichteten Therapien für Patienten mit ALK-positivem NSCLC verfügbar, ihnen standen nur unspezifische Behandlungsoptionen sowie die Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung. Die im klinischen Alltag relevanten Therapieoptionen sind für die adjuvante Behandlung ALK-positiver NSCLC nicht explizit zugelassen. Aufgrund der Verträglichkeit und den Erfahrungen in der metastasierten Situation hat sich als präferierter Kombinationspartner mit Cis- oder Carboplatin beim Adenokarzinom und bei ALK-positiven Tumoren Pemetrexed etabliert .

Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksameren und verträglicheren Therapieoptionen für Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Alectinib hat bereits in der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC Maßstäbe gesetzt. Es zeigte sich zunächst in der Behandlung von Rezidiven nach platinbasierter Chemotherapie und Crizotinib gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed als überlegen, was zur Zulassung in dieser Therapiesituation im Frühjahr 2017 führte (69). Alectinib entwickelte sich rasch zum Therapiestandard und löste aufgrund der sehr guten Ergebnisse der Studie ALEX, in der Alectinib und Crizotinib in der Erstlinie direkt verglichen wurden, Crizotinib bereits wenig später als Standard in der Erstlinientherapie ab (70). Ein besonderer Vorteil von Alectinib gegenüber anderen ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren ist seine hohe ZNS-Gängigkeit. Alectinib findet sich im ZNS in gleicher Konzentration wie im restlichen Organismus und ist zudem kein Substrat der aktiven Efflux-Transportproteine P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), sodass im ZNS eine hohe Wirkstoffkonzentration aufrechterhalten wird (1, 71).

Aufgrund der äußerst beeindruckenden Ergebnisse der Phase III-Studie ALINA, die in Modul 4A des vorliegenden Dossiers eingehend dargestellt werden, wird nunmehr erstmals auch für Patienten mit ALK-positivem NSCLC in der kurativen Situation eine zielgerichtete adjuvante Therapie verfügbar, die das Rezidivrisiko deutlich und klinisch relevant um 76 % senkt und damit für deutlich mehr Patienten das Potenzial einer Heilung ihrer Krebserkrankung erschließt. So waren nach drei Jahren im Alectinib-Arm noch 88,7 % der Patienten am Leben und rezidivfrei, im Kontrollarm waren es nur 54,0 % (72). Des Weiteren wird auch insbesondere das Auftreten von ZNS-Rezidiven signifikant reduziert. Darüber hinaus weist Alectinib ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf, das bereits aufgrund der langjährigen Erfahrung im Bereich des fortgeschrittenen NSCLC bekannt ist. In der Studie ALINA traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Als adjuvante Monotherapie nach vollständiger Tumoresektion für Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv bietet Alectinib gegenüber der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie bei besserer Verträglichkeit unter Erhalt der Lebensqualität eine erhebliche patientenrelevante Verbesserung in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben, einschließlich der Verhinderung von ZNS-Rezidiven sowie die Rezidivrate. Da hier gänzlich auf eine platinbasierte Chemotherapie verzichtet werden kann, spielt zudem eine etwaige Eignung für eine solche Therapie bei der Therapieentscheidung keine Rolle. Somit liefert Alectinib einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs im

vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber den im klinischen Alltag relevanten platinbasierten Behandlungsoptionen. Dementsprechend attestiert das CHMP Alectinib einen signifikanten klinischen Nutzen gegenüber bereits existierenden Therapieoptionen und einen bedeutsamen Beitrag zur Versorgung der Patienten (66). Alectinib wurde daher bereits direkt nach Zulassung in die NCCN-Leitlinie als präferierte Therapieoption aufgenommen (65).

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumoresektion, die ein hohes Risiko für ein Rezidiv aufweisen (1). Entsprechend den Erläuterungen zu den Auswahlkriterien unter 5.1 der Alecensa[®] Fachinformation wurden in die Zulassungsstudie ALINA Patienten mit Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach Version 7 der UICC-Kriterien eingeschlossen, für die aus Sicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für ein Rezidiv nach vollständiger Resektion vorlag. Wie sich aus den Abschnitten 4.1. und 5.1 der Fachinformation ergibt, folgt die Verabreichung von Alectinib direkt im Anschluss an die vollständige Tumoresektion.

Da für Deutschland keine epidemiologischen Daten für diese Patientenpopulation vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz zunächst auf das Lungenkarzinom, unabhängig von den Stadien, histologischen Subtypen und Mutationsstatus.

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Abschnitten, 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle aufgerundet dargestellt; im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet (73). Des Weiteren bezieht sich der nachfolgend verwendete Terminus „Stadium“, wenn nicht anders angegeben, grundsätzlich auf die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC-Stadieneinteilung Version 7, da alle verwendeten Quellen zu den Stadienangaben noch nicht nach Version 8 differenzieren (2, 3, 74–81).

Prävalenz des Lungenkarzinoms

Angaben zur Prävalenz des Lungenkarzinoms wurden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut (RKI) entnommen, das die Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammenführt. Dem ZfKD zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33.0–C34.0) im zuletzt verfügbaren Jahr 2019 in Deutschland bei 39.453 erkrankten Frauen und 54.029 erkrankten Männern (Tabelle 3-4; gezeigt sind die drei letzten verfügbaren Jahre) (82).

Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–34), Deutschland, für die Jahre 2017–2019) (82)

Altersgruppen [Jahre]	2017		2018		2019	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	693	702	702	679	680	681
45 – 54	3.951	4.395	3.942	4.161	3.625	3.782
55 – 64	10.844	14.100	10.982	14.071	10.997	13.653
65 – 74	12.248	18.879	12.807	18.725	13.251	18.948
> 75	10.052	16.530	10.268	16.804	10.900	16.965
5-Jahres-Prävalenz	37.788	54.606	38.701	54.440	39.453	54.029

Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen wies die höchsten 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Bei Frauen ist im betrachteten Zeitraum eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz zu beobachten, bei Männern hingegen eine Abnahme.

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Daten zur Inzidenz konnten ebenfalls der Datenbank des ZfKD entnommen werden. Im zuletzt verfügbaren Jahr 2019 wurden 23.546 neuerkrankte Frauen und 35.675 neuerkrankte Männer in Deutschland mit einem Lungenkarzinom erfasst (83). Die zuletzt verfügbare Prognose zur Inzidenz des Lungenkarzinoms des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) ist in deren Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ gezeigt (Tabelle 3-5) (84). Die zuletzt verfügbaren Fallzahlen für 2020 und das mittlere Erkrankungsalter im selben Jahr wurden deren aktuellen Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ entnommen (85).

Tabelle 3-5: Ausgewählte epidemiologische Kennzahlen für das Lungenkarzinom (C33-C34), Deutschland

Neuerkrankungen	Frauen	Männer
Prognose für 2022	25.000	34.700
Fallzahlen in 2020	22.590	34.100
Mittleres Erkrankungsalter in 2020	69	70

Eigene Darstellung unter Verwendung folgender Quellen: (84, 85)

Laut Robert Koch-Institut (RKI) und GEKID entwickeln sich die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen sie bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten der Männer im gleichen Zeitraum zurückgingen und sich denen der Frauen inzwischen sehr stark angenähert haben. Die gegenläufige Entwicklung kann auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen (85). Obwohl der Tabakkonsum bei den Frauen inzwischen auch rückläufig ist, werden aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung sinkende Raucheranteile bei Jugendlichen erst in einigen Jahrzehnten einen spürbaren Effekt auf die Erkrankungsraten haben (85).

Modellierung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Die verfügbaren Daten zur Prävalenz und Inzidenz beziehen sich auf das Lungenkarzinom insgesamt. Zur Schätzung der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) musste daher ein epidemiologisches Modell erstellt werden. Prävalenzdaten eignen sich nicht zur Berechnung der Zielpopulation, da es sich im Anwendungsgebiet von Alectinib in der Adjuvanz um neu diagnostizierte Patienten handelt, die nach Diagnosestellung und unmittelbar nach vollständiger Tumorresektion adjuvant behandelt werden. Da die meisten Patienten mit frühem NSCLC nicht unmittelbar an ihrer Erkrankung versterben, können auch auf Basis von Mortalitätsdaten keine Rückschlüsse auf die frühen Stadien der Erkrankung gezogen werden. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte daher auf Basis der Inzidenz des Lungenkarzinoms. Inzidenzbasierte Modelle wurden in vorangegangenen Dossiers als Modell in der Adjuvanz verwendet und seitens des IQWiG und G-BA anerkannt (86–97).

Die Inzidenzdaten reichen derzeit jedoch nur bis zum Jahr 2019 (letzte Abfrage: 13.02.2024). Eine Prognose wurde vom RKI derzeit nur bis zum Jahr 2022 erstellt (84). Das epidemiologische Modell enthält deshalb auch einen prädiktiven Teil, der die Entwicklung der Zielpopulation bis zum Jahr 2029 prognostiziert.

Grundsätzliche vereinfachte Modellannahmen

- Das Anwendungsgebiet von Alectinib umfasst erwachsene Patienten. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Kinder und Jugendliche aber nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzraten deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist.

- Zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv (siehe dazu Auswahlkriterien in der Fachinformation zu Alecitinib) steht ausschließlich die pathologische Stadieneinteilung nach UICC zur Verfügung. Zu anderen morphologischen Risikokriterien liegen keine epidemiologischen Daten vor. Daher wurde im epidemiologischen Modell ein hohes Rezidivrisiko bei Patientententem mit NSCLC über die Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA operationalisiert.
- Differenzierte Daten zum Anteil von Tumordurchmessern ≥ 4 cm im UICC-Stadium IB waren nicht verfügbar. Daher wurde deren Anteil in Stadium IB anhand einer Registerstudie abgeschätzt. Die im Modell herangezogenen Quellen zur Berechnung der Patienten mit Operation und vollständiger Resektion basieren jedoch auf dem Stadium IB insgesamt.
- Eine weitere vereinfachende Modellannahme ist, dass die ALK-Translokation Tetraste 100 % beträgt.

Das epidemiologische Modell basiert auf den folgenden Schritten:

(1) Berechnung der Neuerkrankten mit einem Lungenkarzinom

Berechnung des Anteils der Patienten

(2) mit NSCLC (bezogen auf 1)

(3) in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA (bezogen auf 2)

(4) mit erfolgter Operation (bezogen auf 3)

(5) mit R0-Resektion (bezogen auf 4)

(6) bei denen eine ALK-Translokation vorliegt (bezogen auf 5)

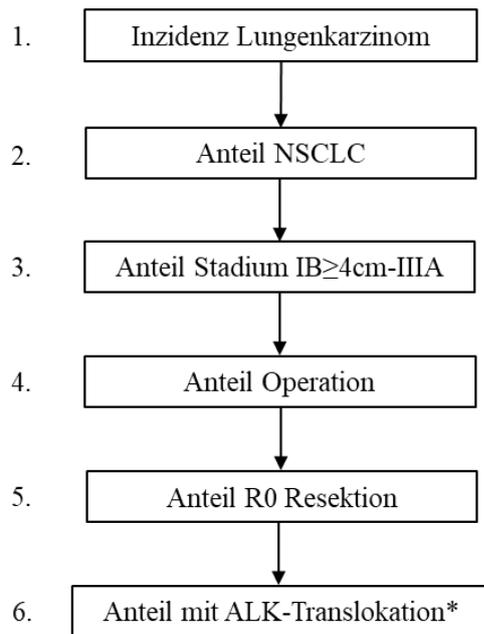


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells

*Annahme: 100 % Testrate

Bei etwaigen Unsicherheiten aufgrund der gewählten Parameter werden in den nachfolgenden Berechnungsschritten eine Unter- und Obergrenze der jeweiligen Schätzung dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (73).

Ad (1) Neuerkrankte Patienten mit einem Lungenkarzinom

Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (84). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (98). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2020 bis ins Jahr 2029 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt (99). Dies entspricht der vom RKI und GEKID gewählten Variante der 14. Bevölkerungsvorausberechnung in deren Berichtsheft „Krebs in Deutschland in 2017/2018“ (84).

Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von **63.369** neuerkrankten Patienten (27.863 Frauen und 35.506 Männer) mit einem Lungenkarzinom im Jahr 2024.

Ad (2) Patienten mit NSCLC

Der Anteil von Patienten mit NSCLC an allen Patienten mit Lungenkarzinom wurde aus dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der

Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ entnommen (74) Von den Fallmeldungen mit erstdiagnostiziertem Lungenkarzinom in den Jahren 2009 bis 2014 (Nicht-DCO [Death Certificate Only]-Fälle, n = 261.707) ermittelt das IQWiG einen Anteil von **73,6 % – 83,6 %** mit NSCLC. Diesen Anteil zog der G-BA bereits im Rahmen früherer Nutzenbewertungsbeschlüsse zum NSCLC heran (97, 100–103).

Basierend auf 63.369 Neuerkrankungen mit einem Lungenkarzinom für das Jahr 2024 ergeben sich somit **46.640 – 52.976** Patienten mit NSCLC.

Ad (3) Patienten in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA

Eine Analyse des ZfKD von Kraywinkel et al. (2018) liefert Daten zur Verteilung der UICC-Stadien bei Diagnostik. Datenbasis waren diejenigen Krebsregister in Deutschland, die nach Schätzung des ZfKD im Zeitraum von 2003 bis 2014 einen Erfassungsgrad von mindestens 90 % ausgewiesen haben (Bayern, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Saarland, Sachsen, Schleswig-Holstein, Thüringen sowie der Regierungsbezirk Münster). Derzufolge befanden sich 6 % aller Patienten bei Diagnose in Stadium IB, 6 % in IIA, 5 % in IIB und 13 % wurden dem Stadium IIIA zugeordnet (75).

Das Anwendungsgebiet von Alectinib in der vorliegenden Indikation umfasst jedoch nur Patienten im UICC 7 Stadium IB mit einer Tumordurchmesser ≥ 4 cm. Um eine Überschätzung zu begegnen, wurde deren Anteil, bezogen auf IB, anhand einer Auswertung von US-weiten Registerdaten zum NSCLC (exklusive Daten aus dem Bundesstaat Louisiana) mit Diagnosestellung zwischen 2004-2008 abgeschätzt (76). Dort waren 37,5 % aller Tumordurchmesser bis 5,9 cm mindestens 4 cm groß. Mit einer entsprechenden Korrektur des Anteilswerts von Stadium IB befinden sich somit insgesamt 26,3 % ((37,5 %*6 %)+6 %+5 %+13 %) aller Patienten mit NSCLC bei Diagnosestellung in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA.

Bezogen auf Berechnungsschritt 2 ergeben sich **12.243 – 13.907** Patienten mit NSCLC in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA in Deutschland in 2024.

Ad (4) Patienten, die primär operiert werden

Zur Ermittlung der Anzahl Patienten, die primär operiert werden, wurden Daten aus dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) herangezogen. Da alle zuvor verwandten Quellen des vorliegenden epidemiologischen Modells auf der 7. Version der UICC basieren, wurde aufgrund der Verschiebungen zwischen der 7. und 8. Version der Jahresbericht 2018 herangezogen (77). Dieser enthält die Kennzahlen des Jahres 2016, dem letzten Jahr vor der Einführung der UICC 8, jedoch beziehen sich die Anteilswerte auf alle Lungenkarzinome und nicht auf das NSCLC im Besonderen. Da dem ZfKD zufolge in 2013 20 % (Frauen) bzw. 17 % (Männer) der Lungenkrebsfälle den kleinzelligen Lungenkarzinomen zuzurechnen waren, wovon wiederum nur 15 % in den Stadien I-IIIa diagnostiziert wurden, machen diese nur einen kleinen Anteil an allen Lungenkarzinomen aus und werden im vorliegenden epidemiologischen Modell nicht herausgerechnet (78). Da in diesem Schritt der Anteil an operierbaren Patienten bestimmt wird, der maßgeblich durch die Tumorausbreitung (technische Operabilität) sowie klinischen

Allgemeinzustand (funktionelle Operabilität) und nicht durch die Histologie beeinflusst wird, erscheint das Vorgehen in Anbetracht fehlender anderer möglicher Quellen angemessen.

Der mittlere, nach Patienten gewichtete Anteil, der primär operiert wird, beträgt dem Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren von 2018 zufolge 62,2 % (IB: 76,5 %, IIA: 76,3 %, IIB 69,6 %, IIIA: 46,8 %).

Dies entspricht **7.618 – 8.653** Patienten mit NSCLC in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA, die primär operiert werden, in Deutschland in 2024.

Ad (5) Patienten mit vollständiger Resektion des Tumors

Um den Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA zu bestimmen, bei denen der Tumor bei Operation vollständig reseziert (R0-Resektion) wurde, wurden Daten aus zwei Publikationen herangezogen, welche im Rahmen einer orientierenden Suche in MEDLINE und EMBASE identifiziert worden sind (79, 80). Datengrundlage bilden zum einen eine Kohorte mit 2.047 Patienten mit NSCLC, die mit kurativer Intention zwischen 2009 und 2016 in 11 Krankenhäusern in den USA operiert worden sind. Hiervon befanden sich 1.179 Patienten in den Stadien IB bis IIIA (IB: 486, II: 439, IIIA: 254). Eine R0-Resektion wurde bei 1.068 Patienten (90,6 %) erreicht (80).

Daten der zweiten Publikation, jedoch nur zu den UICC Hauptgruppen I-III, stammen aus der US National Cancer Data Base (NCDB) mit über 112.998 Resektionen beim NSCLC, die zwischen 2004 und 2011 in den USA durchgeführt worden sind. Bei 97,6 % (77.721/79.614) der Patienten in Stadium I, 91,0 % (19.600/21.550) in Stadium II und 87,4 % (10.342/11.834) in Stadium III konnte eine komplette Resektion des Tumors erreicht werden (79). Über alle Stadien ,nach Patienten gewichtet, ergibt sich ein mittlerer Wert von 95,3 % (107.663/112.998).

Dementsprechend kann bei 90,6 % – 95,3 % oder **6.900 – 8.244** Patienten mit NSCLC in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA, die primär operiert werden, eine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden.

Ad (6) Patienten, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt

Das Anwendungsgebiet von Alectinib im vorliegenden Dossier umfasst ausschließlich frühe Tumoren, bei denen eine ALK-Translokation vorliegt. Bisherige Zahlen zur ALK-Translokation in den Nutzenbewertungen liegen jedoch nur für fortgeschrittene Stadien vor. Eine orientierende Suche bei PubMed ergab drei Publikationen zur ALK-Translokation beim frühen NSCLC. Bei Blackhall et al. (2014) konnte bei 80 von 1.281 (6,2 %) Patienten mit einem Adenokarzinom mit Diagnose zwischen 2003 und 2009 in Stadium I bis III eine ALK-Translokation nachgewiesen werden. Die Daten stammen aus der European Thoracic Oncology Platform Lungscape iBiobank (2).

Chaft et al. (2019) haben Akten von Patienten des Memorial Sloan Kettering Cancer Center mit Diagnose eines frühen NSCLC zwischen 2009 und 2012 auf Vorliegen einer ALK-Translokation untersucht. Dort lag der Anteil in den Stadien I bis III über alle histologischen Subtypen hinweg bei 3,8 % (29/764), der fast ausschließlich durch das Adenokarzinom (n=27)

bedingt war (3). Einem Review von Chevallier et al. (2021) zufolge lassen sich ALK-Translokationen auch beim fortgeschrittenen NSCLC fast ausschließlich bei den Adenokarzinomen nachweisen (81).

Der Anteil der Patienten mit ALK-Translokation liegt demzufolge bei 3,8 % – 6,2 %. Dies entspricht, bezogen auf Berechnungsschritt 5, **262 – 515** Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach vollständiger Resektion in 2024 in Deutschland.

Zusammenfassung:

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

Berechnung der

- (1) Neuerkrankten mit einem Lungenkarzinom (63.369 Patienten)
- (2) Patienten mit NSCLC (46.640 – 52.976 Patienten)
- (3) Patienten in den Stadien IB (Tumoren \geq 4 cm) – IIIA (12.243 – 13.907 Patienten)
- (4) Patienten die primär operiert werden (7.618 – 8.653 Patienten)
- (5) Patienten mit R0-Resektion (6.900 – 8.244 Patienten)
- (6) Patienten bei denen eine ALK-Translokation vorliegt (262 – 515 Patienten)

Somit ergeben sich für Jahr 2024 **262 – 515** Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, die für eine adjuvante Behandlung mit Alectinib nach vollständiger Tumorresektion infrage kommen (Tabelle 3-7). Die Angabe ist plausibel, stellt jedoch tendenziell eine Überschätzung dar (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Einfluss verwendeter Annahmen/Parameter auf die errechnete Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Parameter	Einfluss	Begründung
Ausgangspopulation: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wurden nicht aus der Berechnung ausgeschlossen	Überschätzung	Durch den Einschluss liegen die Patientenzahlen grundsätzlich höher als bei Betrachtung nur erwachsener Patienten ab 18 Jahren. Die Überschätzung ist jedoch geringfügig.
ALK: Testraten wurden auf 100 % gesetzt	Überschätzung	Im Versorgungsalltag werden derzeit nur rund 65 % der Patienten mit NSCLC ALK getestet (104).
Rate an primären Operationen bezieht sich auf das Lungenkarzinom insgesamt	Über-/Unterschätzung	Die Anteilswerte der operablen Primärfälle im Bericht der DKG beziehen sich auf das Lungenkarzinom allgemein und nicht auf das NSCLC im speziellen. Der Einfluss der Histologie auf die Operabilität bleibt unklar (77).

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (73).

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 die Angabe von Quellen.

Wie im Einleitungskapitel zur Inzidenz beschrieben, wird seit Ende der 1990er Jahre eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme bei Frauen beobachtet. Die gegenläufige Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft fortsetzen (85).

Das RKI prognostizierte mithilfe der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose 25.000 Frauen und 34.700 Männer, die in 2022 an einem Lungenkarzinom neu erkranken (84). Mit der in Berechnungsschritt 1 beschriebenen eigenen Prognose wurden mithilfe des Bevölkerungsstands von 2022, der dem RKI zum Zeitpunkt der Berichtshefterstellung noch nicht vorlag, im selben Jahr 25.965 Frauen und 35.540 Männer vorhergesagt. Während das RKI von einer Bevölkerungszahl von 83.591.000 Einwohner ausging, basiert die eigene Prognose auf 84.358.845 Einwohnern. Die Entwicklung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in Tabelle 3-7 gezeigt.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet für die Jahre 2024-2029

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	84.620,6	84.756,8	84.877,4	84.977,7	85.056,3	85.113,8
Inzidenz Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) ^b	63.369	64.718	66.192	67.704	69.288	70.924
Patienten mit NSCLC ^c	46.640 - 52.976	47.632 - 54.104	48.718 - 55.337	49.830 - 56.601	50.996 - 57.925	52.200 - 59.293
Patienten in den Stadien Stadien IB (Tumoren \geq 4 cm) – IIIA ^d	12.243 - 13.907	12.504 - 14.203	12.789 - 14.526	13.081 - 14.858	13.387 - 15.206	13.703 - 15.565
Patienten die primär operiert werden ^e	7.618 - 8.653	7.780 - 8.837	7.957 - 9.038	8.139 - 9.244	8.329 - 9.461	8.526 - 9.684
Patienten mit vollständiger Resektion ^f	6.900 - 8.244	7.047 - 8.419	7.208 - 8.611	7.372 - 8.808	7.545 - 9.014	7.723 - 9.227
Patienten mit ALK-Translokation ^g	262 - 515	267 - 526	274 - 538	280 - 550	286 - 563	293 - 576
Zielpopulation	262 - 515	267 - 526	274 - 538	280 - 550	286 - 563	293 - 576

^a 15. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 2 (G2L2W2)), Summe aller Altersgruppen (99).

^b Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit einem Lungenkarzinom wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (84). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (98). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2020 bis ins Jahr 2029 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt. Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der 14. Bevölkerungsvorausberechnung in seinem Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ (84, 99).

^c 73,6 % – 83,6 % sind NSCLC (74).

^d 26,3 % werden den Stadien Stadien IB (Tumoren \geq 4 cm) – IIIA bei Erstdiagnose zugeordnet (75, 76).

^e 62,2 % werden primär operiert (77).

^f Bei 90,6 % – 95,3% kann eine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden (79, 80).

^g Bei 3,8 % – 6,2 % liegt eine ALK-Translokation vor (2, 3).

Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und für die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet (73).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*
Alectinib (Alecensa [®])	262 – 515	230 – 452

* auf Grundlage eines GKV-Anteils von 87,9 % (105, 106)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine adjuvante Behandlung mit Alectinib infrage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2022 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2022 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,9 % (73.629.888/ 83.797.985), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2022 angenommen wird (73, 105, 106).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2024 ergibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 gezeigt.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2024 für die adjuvante Behandlung mit Alectinib infrage kommen, beträgt somit 230 - 452 Patienten (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine adjuvante Therapie mit Alectinib infrage kommen, Prognose für 2024

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-C34) ^a	63.369
B	Patienten mit NSCLC (73,6 % – 83,6 % aus A) ^b	46.640 - 52.976
C	Patienten in den Stadien IB (Tumoren \geq 4 cm) – IIIA (26,3 % ^c aus B) ^c	12.243 - 13.907
D	Patienten, die primär operiert werden (62,2 % ^d aus C) ^c	7.618 - 8.653
E	Patienten mit vollständiger Resektion (R0 Resektion) (90,6 % – 95,3 % aus D) ^e	6.900 - 8.244
F	Patienten mit ALK-Translokation (3,8 % – 6,2 % aus F) ^f	262 – 515
G	Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien), die für eine adjuvante Behandlung mit Alectinib nach vollständiger Tumorresektion infrage kommen.	262 – 515
H	GKV-Patienten (87,9 % aus G) ^g	230 – 452

Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet (73)

^a Für die Prognose der neuerkrankten Patienten mit einem Lungenkarzinom wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt (84). Anhand einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) ermittelt (98). Deren mittlere jährliche Veränderung wurde beginnend in 2020 bis ins Jahr 2029 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 15. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos gewählt. Dies entspricht der vom RKI verwendeten Variante der 14. Bevölkerungsvorausberechnung in seinem Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ (84, 99).

^b 73,6 % – 83,6 % sind NSCLC (74).

^c 26,3 % werden den Stadien Stadien IB (Tumoren \geq 4 cm) – IIIA bei Erstdiagnose zugeordnet (75, 76).

^d 62,2 % werden primär operiert (77).

^e Bei 90,6 % – 95,3 % kann eine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden (79, 80).

^f Bei 3,8 % – 6,2 % liegt eine ALK-Translokation vor (2, 3).

^g Quellen: Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten in 2022 (105); durchschnittliche jährliche Bevölkerung in 2022 (73, 106).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Alectinib (Alecensa®)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	Erheblich	230 – 452

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 230 - 452 GKV-Patienten für das Jahr 2024 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine adjuvante Behandlung mit Alectinib infrage kommen (73).

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2.

Zur Darstellung der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurde die durch orientierende Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen verwendet sowie die für das AWG relevanten Leitlinien herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Prävalenz- und Inzidenzdaten wurden der Datenbank des ZfKD entnommen. Weitere epidemiologische Maßzahlen lieferten die Berichtshefte von RKI und GEKID (84).

Epidemiologisches Modell

Zur Berechnung der prognostizierten Fallzahlen wurde die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2) verwendet (99).

Die Prognose der Inzidenz des NSCLC erfolgte anhand dem „Joinpoint Trend Analysis Software“ des National Cancer Institute der USA (Version 5.0.2., Mai 2023) (107).

Angaben zum NSCLC-Anteil bei Lungentumoren wurden dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ entnommen (74).

Angaben zum Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA wurden einer Publikation des ZfKD entnommen (75). Angaben zur Verteilung der Tumordurchmesser bei Diagnosestellung lieferte eine Auswertung von US-amerikanischen SEER Daten (76).

Angaben zum Anteil der Patienten mit NSCLC, die primär operiert wurden, konnten dem Jahresbericht 2018 der zertifizierten Lungenkrebszentren entnommen werden (77).

Um den Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA zu bestimmen, bei denen der Tumor nach der Operation vollständig reseziert (R0 Resektion) wurde, wurden Daten aus zwei Publikationen herangezogen, welche im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE identifiziert wurden. Die Suchstrategie ist als Quelle hinterlegt (73, 79, 80).

Der Anteil Patienten, bei dem eine ALK-Translokation vorliegt, wurde in der Literatur anhand einer orientierenden Suche bei PubMed gewonnen (2, 3).

Der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten in 2022 wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (105). Die Angaben zur durchschnittlichen Bevölkerung im selben Jahr wurden beim Statistischen Bundesamt abgefragt (106).

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. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa®: Stand: 6.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499> [aufgerufen am: 27.06.2024].
2. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Clin Oncol*; 32(25):2780–7, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.54.5921.
3. Chaft JE, Dagogo-Jack I, Santini FC, Eng J, Yeap BY, Izar B et al. Clinical outcomes of patients with resected, early-stage ALK-positive lung cancer. *Lung Cancer*; 122:67–71, 2018. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.05.020.
4. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol*; 6:423–32, 2014. doi: 10.2147/CLEP.S69718.
5. Digumarthy SR, Mendoza DP, Lin JJ, Rooney M, Do A, Chin E et al. Imaging Features and Patterns of Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer with RET Rearrangements. *Cancers (Basel)*; 12(3), 2020. doi: 10.3390/cancers12030693.
6. Mori M, Hayashi H, Fukuda M, Honda S, Kitazaki T, Shigematsu K et al. Clinical and computed tomography characteristics of non-small cell lung cancer with ALK gene rearrangement: Comparison with EGFR mutation and ALK/EGFR-negative lung cancer. *Thorac Cancer*; 10(4):872–9, 2019. doi: 10.1111/1759-7714.13017.
7. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*; 32(32):3673–9, 2014. doi: 10.1200/JCO.2014.57.3055.
8. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*; 8(7):823–59, 2013. doi: 10.1097/JTO.0b013e318290868f.
9. Zou Z, Xing P, Hao X, Wang Y, Song X, Shan L et al. Intracranial efficacy of alectinib in ALK-positive NSCLC patients with CNS metastases-a multicenter retrospective study. *BMC Med*; 20(1):12, 2022. doi: 10.1186/s12916-021-02207-x.

10. Nelson TA, Wang N. Targeting lung cancer brain metastases: a narrative review of emerging insights for anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive disease. *Transl Lung Cancer Res*; 12(2):379–92, 2023. doi: 10.21037/tlcr-22-638.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC).: Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc> [aufgerufen am: 27.05.2024].
12. Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*; 143(5 Suppl):e121S–e141S, 2013. doi: 10.1378/chest.12-2352.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL: Stand: März 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
14. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
15. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
16. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours; ISBN: 9781119263562. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017.
17. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*; 151(1):193–203, 2017. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
18. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(7):990–1003, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
19. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 11(1):39–51, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
20. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours; ISBN: 1444332414. Seventh edition. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.
21. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the

- forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(7):593–602, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31807a2f81.
22. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(7):603–12, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31807ec803.
 23. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*; 2(8):686–93, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31811f4703.
 24. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(12):1675–84, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678.
 25. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*; 10(11):1515–22, 2015. doi: 10.1097/JTO.0000000000000673.
 26. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*; 2(8):706–14, 2007. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
 27. Chen Y-Y, Wang L-W, Wang S-Y, Wu B-B, Wang Z-M, Chen F-F et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*; 8:2033–43, 2015. doi: 10.2147/OTT.S88700.
 28. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*; 26(31):5043–51, 2008. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4855.
 29. Zhang T, Guo Q, Zhang Y, Liu Z, Zhou S, Xu S. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther*; 14(1):139–44, 2018. doi: 10.4103/jert.JCRT_862_17.
 30. Tumorzentrum München. Tumoren der Lunge und des Mediastinums: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; ISBN: 978-3-86371-330-0. 12. Aufl.: Zuckerschwerdt Verlag; 2020.
 31. Bousema JE, Aarts MJ, Dijkgraaf MGW, Annema JT, van den Broek, Frank J C. Trends in mediastinal nodal staging and its impact on unforeseen N2 and survival in lung cancer. *Eur Respir J*; 57(4), 2021. doi: 10.1183/13993003.01549-2020.

32. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-GmbH, iOMEDICO. CRISP NSCLC Stage I-III (AIO-TRK-0315). Quarterly report: Database cut: 30.06.2023; 2023.
33. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers (Basel)*; 14(6), 2022. doi: 10.3390/cancers14061400.
34. Thamrongjirapat T, Muntham D, Incharoen P, Trachu N, Sae-Lim P, Sarachai N et al. Molecular alterations and clinical prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*; 24(1):200, 2024. doi: 10.1186/s12885-024-11934-2.
35. Bhattarai A, Shah S, Abu Serhan H, Sah R, Sah S. Genomic profiling for non-small cell lung cancer: Clinical relevance in staging and prognosis. *Medicine (Baltimore)*; 102(47):e36003, 2023. doi: 10.1097/MD.00000000000036003.
36. Remon J, Pignataro D, Novello S, Passiglia F. Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*; 95:102178, 2021. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102178.
37. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 23(1):104–14, 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00606-9.
38. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 18(12):1610–23, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30691-5.
39. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 38(19):2187–96, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02674.
40. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 368(25):2385–94, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
41. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 371(23):2167–77, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
42. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J 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. *Lancet*; 389(10072):917–29, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
43. Takeyasu Y, Yoshida T, Masuda K, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y et al. Lorlatinib Versus Pemetrexed-Based Chemotherapy in Patients With ALK-rearranged NSCLC Previously Treated With Alectinib. *JTO Clin Res Rep*; 3(5):100311, 2022. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100311.

44. Alam N, Shepherd FA, Winton T, Graham B, Johnson D, Livingston R et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR.10 and a review of the literature. *Lung Cancer*; 47(3):385–94, 2005. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.08.016.
45. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*; 398(10308):1344–57, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
46. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*; 34(10):907–19, 2023. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.001.
47. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 03.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021480> [aufgerufen am: 27.05.2024].
48. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0121: Stand: 14.09.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 14.03.2024].
49. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg/-80 mg Filmtabletten: Stand: 02.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020981> [aufgerufen am: 27.05.2024].
50. Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*; 34:S1295-S1296, 2023. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.051.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie - Abschlussbericht. IQWiG-Berichte – Nr. 982. Auftrag: S19-02: Stand: 19.10.2020. URL: https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebsscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf [aufgerufen am: 27.05.2024].
52. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*; 26(21):3552–9, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
53. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*; 45:139–62, 2016. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.009.
54. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*; 32(11):1332–47, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.016.

55. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*; 40(5):492–516, 2022. doi: 10.1200/JCO.21.02314.
56. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 29(Suppl 4):iv192-iv237, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
57. Remon J, Besse B. Brain Metastases in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Incidence and Treatment. *Front Oncol*; 8:88, 2018. doi: 10.3389/fonc.2018.00088.
58. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 350(4):351–60, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa031644.
59. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*; 352(25):2589–97, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa043623.
60. Douillard J-Y, Rosell R, Lena M de, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association ANITA): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 7(9):719–27, 2006. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
61. Sedrakyan A, van der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 128(3):414–9, 2004. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.04.027.
62. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD011430, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD011430.
63. Novello S, Torri V, Grohe C, Kurz S, Serke M, Wehler T et al. International Tailored Chemotherapy Adjuvant (ITACA) trial, a phase III multicenter randomized trial comparing adjuvant pharmacogenomic-driven chemotherapy versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*; 33(1):57–66, 2022. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.017.
64. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *The Lancet Oncology*; 14(7):619–26, 2013. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.
65. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2024: Stand: 23.04.2024. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 24.05.2024].
66. European Medicines Agency. Rapporteur's assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of

- Regulation (EC) No 726/2004 -Alecensa (Alectinib). Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0047: Stand: 25.04.2024; 2024.
67. Herbst RS, Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M, Wang J et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*; 41(10):1830–40, 2023. doi: 10.1200/JCO.22.02186.
 68. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*; 389(2):137–47, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.
 69. Novello S, Mazières J, Oh I-J, Castro J de, Migliorino MR, Helland Å 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*; 29(6):1409–16, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy121.
 70. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 377(9):829–38, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
 71. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*; 74(5):1023–8, 2014. doi: 10.1007/s00280-014-2578-6.
 72. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR Clinical Report: Study BO40336 (ALINA) - A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors ≥ 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Report No. 1118922: Stand: November 2023; 2023.
 73. Roche Pharma AG. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Alectinib: Indikationsgebiet: Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv; 2024.
 74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. IQWiG-Berichte – Nr. 798. Auftrag: GA17-02. Version 1.0: Stand: 29.07.2019. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
 75. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*; 24(12):946–51, 2018. doi: 10.1007/s00761-018-0480-2.
 76. Chotalia J, Peters E, Edwards M. Non small cell lung cancer incidence rates, treatments and survival based on tumor size: A comparative analysis for State of Louisiana (LA) to the rest of the United States (RON): NAACCR Conference Poster Presentation June 1 - 8, 2012. URL: <https://www.naacr.org/wp-content/uploads/2016/11/P-30.pdf> [aufgerufen am: 24.04.2024].

77. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2018: Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016: Stand: 20.04.2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html> [aufgerufen am: 24.04.2024].
78. Emrich K, Kraywinkel K. Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*; 27(9):858–61, 2021. doi: 10.1007/s00761-021-01001-x.
79. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*; 11(1):e5-16, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.08.002.
80. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. Association of Pathologic Nodal Staging Quality With Survival Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Resection With Curative Intent. *JAMA Oncol*; 4(1):80–7, 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2993.
81. Chevallerier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*; 12(4):217–37, 2021. doi: 10.5306/wjco.v12.i4.217.
82. Robert Koch-Institut (RKI). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, Zeitraum 2017 - 2019: Datenstand: 13.09.2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 07.05.2024].
83. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Lunge (C33-C34), getrennt nach Geschlecht, Zeitraum 2017 - 2019: Datenstand: 13.09.2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage> [aufgerufen am: 07.05.2024].
84. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 24.04.2024].
85. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 24.04.2024].
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1096 (Auftrag A21-11): Stand: 28.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4455/2021-02-01_Pertuzumab-Trastuzumab_Nutzenbewertung_D-632.pdf [aufgerufen am: 24.04.2024].
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 900 (Auftrag A20-07): Stand: 14.04.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3479/2020-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Emtansin_D-498.pdf [aufgerufen am: 27.05.2024].

88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 669 (Auftrag A18-41): Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1146 (Auftrag A21-39): Stand: 29.06.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4590/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-668.pdf [aufgerufen am: 27.05.2024].
90. 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 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 27.05.2024].
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 – Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung): Stand: 02.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf [aufgerufen am: 27.05.2024].
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 – Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz): Stand: 15.07.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7680/2021-07-15_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-632_TrG.pdf [aufgerufen am: 27.05.2024].
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie): Stand: 16.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7845/2021-09-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-668_TrG.pdf [aufgerufen am: 27.05.2024].
94. 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 – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie): Stand:

- 16.12.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf [aufgerufen am: 19.03.2024].
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1207 (Auftrag A21-86): Stand: 29.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf [aufgerufen am: 27.05.2024].
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1435 (Auftrag A22-67): Stand: 11.10.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5874/2022-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-828.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Stand: 05.01.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
98. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist. Med.*; 19(3):335–51, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.
99. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021). URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1695910722471&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&> [aufgerufen am: 07.05.2024].
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie): Stand: 15.12.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pralsetinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+): Stand: 16.06.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-06-16_AM-RL-XII_Pralsetinib_D-832_TrG.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].

- ba.de/downloads/40-268-8574/2022-06-16_AM-RL-XII_Pralsetinib_D-757_TrG.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Tepotinib (fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, METex14-Skipping, vorbehandelte Patienten): Stand: 01.09.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8785/2022-09-01_AM-RL-XII_Tepotinib_D-781_TrG.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)): Stand: 02.02.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
104. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Losem C, Ketzler-Henkel S et al. P3.01-088 Molecular Testing and First-Line Treatment of Patients with NSCLC. First Results from the German CRISP Study (AIO-TRK-0315). *Journal of Thoracic Oncology*; 12(11):S2237, 2017. doi: 10.1016/j.jtho.2017.09.1529.
105. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13): Stand: 21.03.2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf [aufgerufen am: 07.05.2024].
106. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbankabfrage. Durchschnittliche Bevölkerung 2022: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1648558765666&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [aufgerufen am: 07.05.2024].
107. National Cancer Institute (NCI). Joinpoint Regression Program, Version 5.0.2 - May 2023; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> [aufgerufen am: 22.05.2024].

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3.2.5). 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	2x täglich, kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	1x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	1
+ Docetaxel oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	1
+ Gemcitabin oder		2x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	2
+ Paclitaxel oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	1
+ Pemetrexed oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	1
+ Vinorelbin		2x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	2
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	1x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	1
+ Docetaxel oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	1
+ Gemcitabin oder		2x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	2
+ Paclitaxel oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	1
+ Pemetrexed oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	1
+ Vinorelbin		2x pro 21 Tage Zyklus	4,0 Zyklen	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Alectinib

Die Angaben zum Behandlungsmodus für Alectinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Alectinib. Die empfohlene Dosierung für Alectinib beträgt zwei Mal täglich 600 mg – entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Wiederauftreten der Krankheit oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt oder bis zu zwei Jahren fortzuführen (1). Wie sich aus den Abschnitte 4.1. und 5.1 der Fachinformation ergibt, folgt die Verabreichung von Alectinib direkt im Anschluss an die vollständige Tumoresektion.

Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert für ein Jahr dargestellt wird, was einer maximalen Anzahl von 365 Tagen bei einer täglichen Dosierung mit 2x 600 mg Alectinib entspricht.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Im adjuvanten Anwendungsgebiet von Alectinib nach vollständiger Tumoresektion, welches erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv umfasst, gibt es aktuell keine in Deutschland zugelassene Therapie. Die in Tabelle 3-11 dargestellten Therapiemodi der vom G-BA festgelegten ZVT orientieren sich an dem Studienprotokoll der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized Controlled Trial) ALINA, den Therapieprotokollen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Fachinformationen von Wirkstoffen mit Zulassungen beim NSCLC sowie der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA (2–12).

Die S3-Leitlinie empfiehlt die Gabe einer cisplatinbasierten adjuvanten Chemotherapie über vier Zyklen, was für die Kostenberechnung berücksichtigt wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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

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

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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	2x täglich, kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	1x pro 21 Tage Zyklus	4,0
+ Docetaxel oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0
+ Gemcitabin oder		2x pro 21 Tage Zyklus	8,0
+ Paclitaxel oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0
+ Pemetrexed oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0
+ Vinorelbin		2x pro 21 Tage Zyklus	8,0
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	1x pro 21 Tage Zyklus	4,0
+ Docetaxel oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0
+ Gemcitabin oder		2x pro 21 Tage Zyklus	8,0
+ Paclitaxel oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0
+ Pemetrexed oder		1x pro 21 Tage Zyklus	4,0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Vinorelbin		2x pro 21 Tage Zyklus	8,0
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	365	600 mg	438.000 mg (365 x 2x 600 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	4,0	75 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 150 mg	600 mg (4 x 150 mg)
+ Docetaxel oder		4,0	75 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 160 mg	640 mg (4 x 160 mg)
+ Gemcitabin oder		8,0	1.250 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 2.500 mg	20.000 mg (8 x 2.500 mg)
+ Pemetrexed oder		4,0	500 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 1.000 mg	4.000 mg (4 x 1.000 mg)
+ Vinorelbin		8,0	25 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 50 mg	400 mg (8 x 50 mg)
Cisplatin		4,0	80 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 160 mg	640 mg (4 x 160 mg)
+ Paclitaxel		4,0	175 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 360 mg	1.440mg (4 x 360 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	4,0	AUC 5: ≙ 750 mg	3.000 mg (4 x 750 mg)
+ Docetaxel oder		4,0	75 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 160 mg	640 mg (4 x 160 mg)
+ Gemcitabin oder		8,0	1.000 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 2.000 mg	16.000 mg (8 x 2.000 mg)
+ Vinorelbin		8,0	25 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 50 mg	400 mg (8 x 50 mg)
Carboplatin		4,0	AUC 5-6: ≙ 750 mg – 900 mg	3.000 – 3.600 mg (4 x 750 mg bis 4 x 900 mg)
+ Paclitaxel oder		4,0	200 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 400 mg	1.600 mg (4 x 360 mg)
+ Pemetrexed		4,0	500 mg/m ² KOF x 1,91 m ² ≙ 1000 mg	4.000 mg (4 x 1.000 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs verwendeten Informationen zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit stammen aus den entsprechenden Fachinformationen

der in Tabelle 3-13 genannten Arzneimittel (1–8). Die Informationen zur Kombination von Cisplatin und Vinorelbin wurden der DGHO-Leitlinie entnommen (9).

Für den Jahresverbrauch pro Patientin oder Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patientin oder Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm multipliziert.

Basierend auf den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung von 2021 beträgt die Körperoberfläche eines Unisex-Standardpatienten gemäß DuBois $1,91 \text{ m}^2$ ausgehend von einem durchschnittlichen Gewicht von $77,7 \text{ kg}$ und einer durchschnittlichen Körpergröße von $172,5 \text{ cm}$ (13, 14).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alectinib	5.976,91 € (ALECENSA 150 mg Hartkapseln, 224 Hartkapseln)	5.636,86 € (2,00 ^a , 338,05 ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin	84,13 € (CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat, 100 ml)	72,91 € (2,00 ^a , 3,46 ^b , 5,76 ^c)
	47,73 € (CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat, 50 ml)	41,12 € (2,00 ^a , 1,73 ^b , 2,88 ^c)
	18,60 € (CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat, 10 ml)	16,25 € (2,00 ^a , 0,35 ^b)
Carboplatin	300,84 € (CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 600 mg Inf.-Lsg.-K.)	285,10 € (2,00 ^a , 13,74 ^b)
	228,24 € (CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 450 mg Inf.-Lsg.-K.)	215,95 € (2,00 ^a , 10,29 ^b)
	83,06 € (CARBOPLATIN Bendalis 10 mg/ml 150 mg Inf.-Lsg.-K.)	77,66 € (2,00 ^a , 3,40 ^b)
+ Docetaxel oder	515,78 € (DOCETAXEL Zentiva 160 mg/8 ml Konz.z.Her.e.Inf.-L.)	489,84 € (2,00 ^a , 23,94 ^b)
+ Gemcitabin oder	148,29 € (AXIGEM 38 mg/ml Trockensubstanz ohne Lösungsm., 1500 mg)	139,79 € (2,00 ^a , 6,50 ^b)
	102,35 € (AXIGEM 38 mg/ml Trockensubstanz ohne Lösungsm., 1000 mg)	96,03 € (2,00 ^a , 4,32 ^b)
	102,35 € (GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1000 mg Plv.z.H.Inf.-L.)	89,73 € (2,00 ^a , 4,32 ^b , 6,30 ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
+ Paclitaxel oder	845,77 € (AXITAXEL 6 mg/ml Infusionslösungskonzentrat, 300 ml)	804,17 € (2,00 ^a , 39,60 ^b)
	94,76 € (AXITAXEL 6 mg/ml Infusionslösungskonzentrat, 30 ml)	88,80 € (2,00 ^a , 3,96 ^b)
+ Pemetrexed oder	567,62 € (PEMETREXED STADA 25 mg/ml Konz.z.H.Inf.-L.500mg)	539,22 € (2,00 ^a , 26,40 ^b)
+ Vinorelbin	1.424,56 € (VINORELBIN axios 10 mg/ml 10x5ml Konz.z.H.e.Inf.-L, 50 mg)	1.355,49 € (2,00 ^a , 67,07 ^b)
Stand:01.05.2024 a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. b: Rabatt nach § 130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V. c: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Quelle: (15)		

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

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich. Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) beträgt 2,00 €. Als Grundlage wurde die Lauer-Steuer (Stand 01.05.2024) verwendet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelmäßige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 3.2.5). 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	Hydrierung vor und nach der Behandlung	1	4,0
		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	1	4,0
+ Docetaxel oder	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	-	-	-
+ Gemcitabin oder		-	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
+ Pemetrexed oder		Prämedikation mit Dexamethason	2 x 3	24
		Prämedikation Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure	kontinuierlich	110
		Prämedikation Vitamin B12	Vor dem ersten Zyklus und nach jedem 3. Zyklus	2
+ Vinorelbin		-	-	-
Cisplatin		Hydrierung vor und nach der Behandlung	1	4,0
		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	1	4,0
+ Paclitaxel		Prämedikation mit Dexamethason	1	4,0
		Prämedikation mit Diphenhydramin	1	4,0
		Prämedikation mit Cimetidin	1	4,0
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	-	-	-
+ Docetaxel oder				
+ Gemcitabin oder		-	-	-
+ Vinorelbin		-	-	-
Carboplatin		-	-	-
+ Paclitaxel oder		Prämedikation mit Dexamethason	1	4,0
		Prämedikation mit Diphenhydramin	1	4,0
	Prämedikation mit Cimetidin	1	4,0	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
+ Pemetrexed		Prämedikation mit Dexamethason	2 x 3	24
		Prämedikation Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure	kontinuierlich	110
		Prämedikation Vitamin B12	Vor dem ersten Zyklus und nach jedem 3. Zyklus	2

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen der jeweiligen in Tabelle 3-15 genannten Arzneimittel entnommen (1–8).

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren (1). Da diese Testung jedoch allen Wirkstoffen regelhaft und gleichermaßen vorausgeht, werden die Kosten hierfür in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Alectinib

Bei der Behandlung mit Alectinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Cisplatin

Um eine angemessene Hydrierung während und nach der Behandlung mit Cisplatin zu gewährleisten, ist eine Hydrierung 2 bis 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung notwendig. Die Hydrierung ist erforderlich, um eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Hierfür wird Natriumchloridlösung 0,9 % intravenös infundiert.

Hydrierung vor der Behandlung mit Cisplatin:

- Intravenöse Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde innerhalb von 6 bis 12 Stunden mit einer Gesamtinfusion von mindestens 1 Liter.

Hydrierung nach Ende der Behandlung mit Cisplatin:

- Intravenöse Infusion von zusätzlichen 2 Litern intravenös mit einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde während einer Dauer von 6 bis 12 Stunden.

Da die angewendete Cisplatin-Dosis über 60mg/m² Körperoberfläche (KOF) liegt, ist außerdem die Anwendung von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitollösung 10 %) oder bei normaler Nierenfunktion die Gabe eines Diuretikums erforderlich.

Carboplatin

Bei der Behandlung mit Carboplatin fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Pemetrexed oder Vinorelbin)

Docetaxel

Bei der Behandlung mit Gemcitabin fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Gemcitabin

Bei der Behandlung mit Gemcitabin fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Paclitaxel

Alle Patienten müssen vor der Verabreichung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erhalten (Tabelle 3-16), z. B.:

Tabelle 3-16: Prämedikation vor der Behandlung mit Paclitaxel

Wirkstoff	Dosis	Anwendung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg oral ^a oder i.v.	Bei oraler Anwendung: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i.v.-Anwendung: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin ^b	50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
Cimetidin oder Ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
a: 8-20 mg bei Kaposi-Sarkom Patienten b: oder ein vergleichbares Antihistamin, z. B. Chlorphenamin Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Fachinformation Paclitaxel (7)		

Pemetrexed

Es ist erforderlich, ein Kortikosteroid am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zu verabreichen, um die Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen zu verringern. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen.

Patienten, die mit Pemetrexed behandelt werden, müssen zur Reduktion der Toxizität zusätzlich Vitamine erhalten. Sie sollten täglich orale Folsäure oder Multivitaminpräparate mit Folsäure (350 bis 1.000 Mikrogramm) einnehmen. Während der sieben Tage vor der ersten Pemetrexed-Dosis müssen mindestens fünf Dosen Folsäure eingenommen werden, die Einnahme muss während der gesamten Therapie fortgesetzt werden, sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Dosis Pemetrexed. Patienten müssen ebenfalls eine Woche vor der ersten Dosis Pemetrexed und eine Woche nach jedem dritten Behandlungszyklus eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) erhalten. Es ist möglich, die Vitamin B12-Injektionen am selben Tag wie Pemetrexed zu verabreichen.

Vinorelbin

Bei der Behandlung mit Vinorelbin fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Hydrierung vor und nach der Behandlung	9,77€ - 15,12 €
Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	9,11 €
Prämedikation mit Dexamethason 20 mg	2,34 €
Prämedikation mit Dexamethason 4 mg	0,72 €
Prämedikation mit Diphenhydramin	2,27 €
Prämedikation mit Cimetidin	3,48 €
Prämedikation Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure	0,14€ - 0,28 €
Prämedikation Vitamin B12	0,74 €

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der jeweiligen Fachinformation der in Tabelle 3-17 genannten Arzneimittel entnommen (1–8).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	Hydrierung vor und nach der Behandlung	39,10 €- 60,48 €
		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	36,44 €
+ Docetaxel oder		-	-
+ Gemcitabin oder		-	-
+ Pemetrexed oder		Prämedikation mit Dexamethason	34,63 €
		Prämedikation Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure	15,52 € - 31,04 €
		Prämedikation Vitamin B12	1,48 €
+ Vinorelbin		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Cisplatin		Hydrierung vor und nach der Behandlung	39,10 €- 60,48 €	
		Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol	36,44 €	
		+ Paclitaxel	Prämedikation mit Dexamethason	18,70 €
		Prämedikation mit Diphenhydramin	9,07 €	
		Prämedikation mit Cimetidin	13,92 €	
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	-	-	
+ Docetaxel oder				
+ Gemcitabin oder		-	-	
+ Vinorelbin		-	-	
Carboplatin		-	-	
+ Paclitaxel oder		Prämedikation mit Dexamethason	18,70 €	
		Prämedikation mit Diphenhydramin	9,07 €	
		Prämedikation mit Cimetidin	13,92 €	
+ Pemetrexed		Prämedikation mit Dexamethason	34,63 €	
		Prämedikation Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure	15,52 € - 31,04 €	
		Prämedikation Vitamin B12	1,48 €	

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung
Zu bewertendes Arzneimittel					
Alectinib	-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400,00 €
Carboplatin	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400,00 €
+ Docetaxel oder	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400,00 €
+ Gemcitabin oder	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	8,0	800,00 €
+ Paclitaxel oder	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400,00 €
+ Pemetrexed oder	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4,0	400,00 €
+ Vinorelbin	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	8,0	800,00 €

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert. In der Kostendarstellung der oben genannten Wirkstoffe, bei dem nach der Angabe in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer

parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung abgebildet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	73.279,18 €	-	-	73.480,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumoresektion	456,12 €	75,54 € - 96,92 €	400,00 €	931,66 € - 953,04 €
+ Docetaxel oder		1.959,36 €	-	400,00 €	2.359,36 €
Summe		2.415,48 €	75,54 € - 96,92 €	800 €	3.291,02 € - 3.312,40 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumoresektion	456,12 €	75,54 € - 96,92 €	400,00 €	931,66 € - 953,04 €
+ Gemcitabin oder		1.886,56 €	-	800,00 €	2.686,56 €
Summe		2.342,68 €	75,54 € - 96,92 €	1.200 €	3.618,22 € - 3.639,60 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumoresektion	456,12 €	75,54 € - 96,92 €	400,00 €	931,66 € - 953,04 €
+ Pemetrexed oder		4.313,76 €	51,62 € - 67,15 €	400,00 €	4.765,38 € - 4.780,91 €
Summe		4.769,88 €	127,16 € - 164,07 €	800,00€	5.697,04 € - 5.733,95 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	456,12 €	75,54 € - 96,92 €	400,00 €	931,66 € - 953,04 €
+ Vinorelbine oder		1.084,39 €	-	800,00 €	1.884,39 €
Summe		1.540,51 €	75,54 € - 96,92 €	1.200,00€	2.816,05 € - 2.837,44 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	521,12 €	75,54 € - 96,92 €	400,00 €	996,66 € - 1.018,04 €
+ Paclitaxel		3.927,08 €	41,69 €	400,00 €	4.368,77 €
Summe		4.448,20 €	117,22 € - 138,61 €	800,00 €	5.365,42 € - 5.386,81 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	1.451,04 €	-	400,00€	1.851,04 €
+ Docetaxel oder		1.959,36 €	-	400,00 €	2.359,36 €
Summe		3.410,40 €	-	800 €	4.210,40 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumoresektion	1.451,04 €	-	400,00€	1.851,04 €
+ Gemcitabin oder		1.435,68 €	-	800,00 €	2.235,68 €
Summe		2.535,43 €	-	1.200 €	4.086,72 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumoresektion	1.451,04 €	-	400,00€	1.851,04 €
+ Vinorelbin oder		1.084,39 €	-	800,00 €	1.884,39 €
Summe		2.535,43 €	-	1.200,00€	3.735,43 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumoresektion	1.451,04 € - 1.727,60 €	-	400,00 €	1.851,04 € - 2.127,60 €
+ Paclitaxel oder		3.927,08 €	41,69 €	400,00 €	4.368,77 €
Summe		5.378,12 € - 5.654,68 €	41,69 €	800,00€	6.219,81 € - 6.496,37 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion	1.451,04 € - 1.727,60 €	-	400,00 €	1.851,04 € - 2.127,60 €
+ Pemetrexed		4.313,76 €	51,62 € - 67,15 €	400,00 €	4.765,38 € - 4.780,91 €
Summe		5.764,80 € - 6.041,36 €	51,62 € - 67,15 €	800,00€	6.616,42 € - 6.908,51 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe (1–8), GKV-SV Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (16), Kostenberechnung (17)					

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 folgenden dargestellten Faktoren können den Versorgungsanteil von Alectinib beeinflussen.

Vor- oder Begleiterkrankungen sowie Präferenzen von Patienten und behandelnden Ärzten für alternative Therapien können die Anwendung von Alectinib einschränken.

Therapieoptionen

Grundsätzlich richtet sich die Therapie von Patienten mit NSCLC nach dem Allgemeinzustand, möglichen Vorbehandlungen, der Symptomatik, spezifischen Komorbiditäten und der Patientenpräferenz, die unter anderem von der persönlichen Situation, Erfahrungen mit vorangegangenen Therapien und dem patientenindividuellen Alltag abhängen. Alle gängigen Therapieleitlinien empfehlen bei möglichen Kontraindikationen oder speziellen Patientenkonstellationen auch den Einschluss betroffener Patienten in klinische Studien. Somit ergeben sich alternative Optionen für die Verwendung von Alectinib als Monotherapie.

Kontraindikation

Laut Fachinformationen ist die Verwendung von Alectinib ausschließlich in Fällen von Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (u.a. Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Carmellose-Calcium) kontraindiziert.

Therapieabbrüche

An dieser Stelle werden Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben. Dieser Prozentsatz ist im Rahmen der Versorgung der Zielgruppe dargestellt.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Daten zu Patientenpräferenzen für Alectinib vor, weshalb diesbezüglich keine Angaben gemacht werden können.

Aufteilung ambulant/stationär

Es wird erwartet, dass die Behandlung mit Alectinib hauptsächlich ambulant durchgeführt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation und damit auch eine Änderung der GKV-Gesamttherapiekosten nicht exakt quantifizieren.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). 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 zur Dosierung wurde dem Studienprotokoll der RCT ALINA, den Therapieprotokollen der DGHO, der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung, wie sie im Fachinfo-Service (www.fachinfo.de) zu finden ist, sowie der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entnommen.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Alectinib und den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.05.2024) berechnet (15). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (15). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 gelistete Wert zugrunde gelegt (2,00 €) (15).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformation von Alectinib in der aktuellen Fassung im Hinblick auf Prä- und Begleitmedikationen herangezogen. Auf eine Aufführung möglicher Leistungen, die nicht unmittelbar mit der Anwendung von Alectinib in Verbindung stehen, wurde verzichtet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Für das zu bewertende Arzneimittel Alectinib ist der Verwurf aufgrund der Formulierung nicht relevant.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Darstellung des Versorgungsanteils mit Alectinib wurden Angaben aus Fachinformationen und Leitlinien herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa[®]: Stand: 6.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499> [aufgerufen am: 27.06.2024].
2. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 07.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022964> [aufgerufen am: 28.05.2024].
3. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 04.2023. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf [aufgerufen am: 28.05.2024].
4. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 08.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012705> [aufgerufen am: 28.05.2024].
5. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 11.2023. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2024-01/Accord_Fachinformation_Gemcitabin_100%20mg_ml.pdf [aufgerufen am: 28.05.2024].
6. onkavis GmbH. Vinorelbin onkavis 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 06.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013830> [aufgerufen am: 28.05.2024].
7. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: 08.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012010> [aufgerufen am: 28.05.2024].
8. TEVA GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY[®] 10 mg/ml: Stand: 03.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006830> [aufgerufen am: 28.05.2024].
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC).: Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl> [aufgerufen am: 27.05.2024].

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): Stand: 24.06.2023. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf> [aufgerufen am: 06.03.2024].
11. 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 – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 17.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf [aufgerufen am: 06.03.2024].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib): Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf [aufgerufen am: 06.03.2024].
13. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition; 5(5):303-11; discussion 312-3, 1989.
14. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021: Stand: 27.03.2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708> [aufgerufen am: 07.03.2024].
15. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Online: Stand: 01.05.2024. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
16. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Stand: 1. März 2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [aufgerufen am: 24.05.2024].
17. Roche Pharma AG. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Alecensa entnommen. Dabei wurden die für die Indikation „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien)“ relevanten Passagen der Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt (1).

Dosierung und Art der Anwendung

Qualifikation der Ärzte

Die Behandlung mit Alecensa muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet und überwacht werden.

ALK-Testung

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC-Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa festgestellt worden sein.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Alecensa beträgt 600 mg (vier Kapseln à 150 mg) zweimal täglich, die zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg).

Patienten mit zugrunde liegender schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollen eine Anfangsdosis von 450 mg zweimal täglich erhalten, die zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 900 mg).

Dauer der Behandlung*Adjuvante Behandlung des resezierten NSCLC*

Eine Behandlung mit Alecensa soll bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder 2 Jahre lang fortgeführt werden.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Alecensa versäumt wurde, können die Patienten diese Dosis nachholen, es sei denn, die folgende Dosis muss innerhalb der nächsten 6 Stunden eingenommen werden. Patienten sollten nicht zwei Dosen gleichzeitig einnehmen, wenn die vorherige Dosis vergessen wurde. Wenn es nach der Einnahme einer Dosis von Alecensa zu Erbrechen kommt, sollen die Patienten ihre nächste Dosis zur gewohnten Zeit einnehmen.

Dosisanpassungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung mit Alecensa erforderlich machen. Die Dosis von Alecensa sollte abhängig von der Verträglichkeit in Schritten von 150 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Alecensa sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn die Patienten die Dosis von 300 mg zweimal täglich nicht vertragen.

Hinweise zur Dosisanpassung werden in den nachfolgenden Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 gegeben.

Tabelle 3-21: Dosisreduktionsschema

Dosisreduktionsschema	Dosierung
Dosis	600 mg zweimal täglich
Erste Dosisreduktion	450 mg zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich

Tabelle 3-22: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)

CTCAE Grad	Behandlung mit Alecensa
ILD/Pneumonitis jeglicher Schweregrade	Die Behandlung mit Alecensa umgehend unterbrechen und dauerhaft abbrechen, wenn keine anderen potenziellen Ursachen für die ILD/Pneumonitis identifiziert werden konnten.
ALT- oder AST-Erhöhung > 5 x ULN mit Gesamtbilirubin ≤ 2 x ULN	Die Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder ≤ 3 x ULN unterbrechen, dann mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 3-21) fortsetzen.

CTCAE Grad	Behandlung mit Alecensa
ALT- oder AST-Erhöhung > 3 x ULN mit Gesamtbilirubin-Erhöhung > 2 x ULN ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse	Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen.
Bradykardie ^a Grad 2 oder Grad 3 (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, medizinische Intervention indiziert)	<p>Die Behandlung bis zur Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder bis zum Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm unterbrechen. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen Bradykardie verursachen können sowie begleitende blutdrucksenkende Arzneimittel überprüfen.</p> <p>Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, die Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm fortsetzen.</p> <p>Wenn kein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert wurde oder die Anwendung eines gleichzeitig angewendeten mitverursachenden Arzneimittels nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst wurde, die Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 3-21) nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm fortsetzen.</p>
Bradykardie ^a Grad 4 (lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert)	<p>Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen, wenn kein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert wurde.</p> <p>Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, die Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 3-21) nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm fortsetzen, mit regelmäßiger Überwachung, wie klinisch indiziert.</p> <p>Bei Wiederauftreten Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen.</p>
Erhöhung der CPK > 5 x ULN	Die Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder ≤ 2,5 x ULN unterbrechen, danach mit der gleichen Dosis fortsetzen.
Erhöhung der CPK > 10 x ULN oder eine erneute Erhöhung der CPK > 5 x ULN	Die Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder ≤ 2,5 x ULN unterbrechen, danach mit der reduzierten Dosis gemäß Tabelle 3-21 fortsetzen.
Hämolytische Anämie mit Hämoglobin von < 10 g/dl (Grad ≥ 2)	Die Behandlung bis zum Abklingen unterbrechen, dann mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 3-21) fortsetzen.
^a Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute (bpm).	

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit zugrunde liegender leichter (Child-Pugh A) oder mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Patienten mit zugrunde liegender schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung sollen eine Anfangsdosis von 450 mg zweimaltäglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 900 mg) erhalten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei allen Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine angemessene Überwachung (z. B. Leberfunktionsparameter) empfohlen, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Da jedoch die Elimination von Alectinib über die Nieren vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter deuten nicht darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zu Patienten im Alter von über 80 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

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

Extrem hohes Körpergewicht (> 130 kg)

Obwohl Pharmakokinetik(PK)-Simulationen für Alecensa nicht auf eine niedrige Exposition bei Patienten mit extrem hohem Körpergewicht (d. h. > 130 kg) hindeuten, wird Alectinib im Körper weitgehend verteilt. An den klinischen Studien mit Alectinib nahmen Patienten mit einem Körpergewicht von 36,9 kg bis 123 kg teil. Es liegen keine Daten zu Patienten mit einem Körpergewicht von über 130 kg vor.

Art der Anwendung

Alecensa ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder aufgelöst werden. Sie müssen zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Fälle von ILD/Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Alecensa berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hinweisen, zu überwachen. Die Behandlung mit Alecensa ist bei Patienten, bei denen eine ILD/Pneumonitis diagnostiziert wurde, umgehend zu unterbrechen und dauerhaft abzubrechen, wenn keine anderen, möglichen Ursachen für die ILD/Pneumonitis identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hepatotoxizität

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa traten bei Patienten sowohl Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts (ULN) als auch Erhöhungen des Bilirubins um mehr als 3 x ULN auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Mehrzahl dieser Ereignisse trat während der ersten 3 Behandlungsmonate auf. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa wurde berichtet, dass bei drei Patienten mit AST/ALT-Erhöhungen von Grad 3 – 4 eine arzneimittelbedingte Leberschädigung festgestellt wurde. Gleichzeitige Erhöhungen der ALT oder AST höher oder gleich 3 x ULN und Gesamtbilirubin höher oder gleich 2 x ULN mit einem normalen Wert der alkalischen Phosphatase traten bei einem Patienten in den klinischen Studien zu Alecensa auf.

Die Leberfunktion, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollte vor Behandlungsbeginn und dann alle 2 Wochen während der ersten 3 Behandlungsmonate überwacht werden. Danach sollten in regelmäßigen Abständen Kontrollen erfolgen, da die Ereignisse auch nach 3 Monaten auftreten können. Bei Patienten, die Erhöhungen der Aminotransferasen oder des Bilirubins entwickeln, sind häufigere Kontrollen durchzuführen. Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Alecensa zu unterbrechen und mit reduzierter Dosis wieder aufzunehmen oder dauerhaft abzubrechen, wie in Tabelle 3-22 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwere Myalgie und Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK)

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa wurden Myalgien oder Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems einschließlich Ereignissen von Grad 3 bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa traten CPK-Erhöhungen, einschließlich Ereignissen von Grad 3, auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die

mediane Zeit bis zum Auftreten einer CPK-Erhöhung von Grad ≥ 3 betrug in den klinischen Studien (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673) 15 Tage.

Patienten sollten angewiesen werden, über unerklärliche Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit oder Schwächegefühl zu berichten. Im ersten Behandlungsmonat sind CPK-Spiegel alle 2 Wochen zu bestimmen bzw. bei Patienten mit Symptomen wie jeweils klinisch indiziert. Basierend auf dem Schweregrad der CPK-Erhöhung ist die Behandlung mit Alecensa zu unterbrechen und danach wieder mit der ursprünglichen oder mit reduzierter Dosis aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bradykardie

Unter Behandlung mit Alecensa kann eine symptomatische Bradykardie auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Herzfrequenz und der Blutdruck sind, wie klinisch indiziert, zu überwachen. Bei Auftreten einer asymptomatischen Bradykardie ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Wenn bei Patienten eine symptomatische Bradykardie oder lebensbedrohliche Ereignisse auftreten, müssen gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie verursachen, sowie antihypertensive Arzneimittel überprüft werden und die Behandlung mit Alecensa muss, wie in Tabelle 3-22 beschrieben, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5, „P-gp-Substrate“ und „BCRP-Substrate“ der Fachinformation).

Hämolytische Anämie

Hämolytische Anämie wurde unter Behandlung mit Alecensa berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn die Hämoglobinkonzentration unter 10 g/dl liegt und der Verdacht auf eine hämolytische Anämie besteht, ist die Behandlung mit Alecensa zu unterbrechen und es sind entsprechende Laboruntersuchungen einzuleiten. Wenn eine hämolytische Anämie bestätigt wird, ist nach Abklingen der Anämie die Behandlung mit Alecensa mit reduzierter Dosis wie in Tabelle 3-22 beschrieben wiederaufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gastrointestinale Perforation

Es wurden Fälle gastrointestinaler Perforation bei Patienten mit erhöhtem Risiko (z. B. Divertikulitis in der Anamnese, Metastasen im Gastrointestinaltrakt, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für gastrointestinale Perforation) unter Anwendung von Alectinib berichtet. Das Absetzen von Alecensa sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome einer gastrointestinalen Perforation zu informieren und anzuhalten bei Auftreten dieser Anzeichen und Symptome umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht wurde unter Anwendung von Alecensa berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind anzuweisen, während der

Anwendung und noch mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung längere Sonnenexpositionen zu vermeiden. Die Patienten sind ebenfalls dazu anzuhalten, eine Sonnencreme mit UVA/UVB-Breitspektrum-Lichtschutzfaktor sowie einen Lippenchutz (Lichtschutzfaktor [LSF] ≥ 50) zu verwenden, um sich gegen einen möglichen Sonnenbrand zu schützen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Alecensa kann bei Gabe an Schwangere den Fetus schädigen. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Alecensa und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.5, 4.6 und 5.3 der Fachinformation).

Lactoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem kongenitalen Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg Natrium pro Tagesdosis (1.200 mg), entsprechend 2,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Alectinib

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist CYP3A4 das primäre Enzym, das den Metabolismus sowohl von Alectinib als auch von dessen aktivem Hauptmetaboliten M4 vermittelt. CYP3A trägt mit 40 % – 50 % zum Gesamtlebermetabolismus bei. M4 zeigte eine vergleichbare *In-vitro*-Potenz und Aktivität gegen ALK.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung wiederholter oraler Dosen von einmal täglich 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 600 mg Alectinib, verminderte C_{\max} und AUC_{\inf} von Alectinib um 51 % bzw. 73 % und erhöhte C_{\max} und AUC_{\inf} von M4 2,20- bzw. 1,79-fach. Die Auswirkung auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4 war geringfügig, mit einer Reduktion von C_{\max} und AUC_{\inf} um 4 % bzw. 18 %. Basierend auf den Auswirkungen der kombinierten Exposition mit Alectinib und M4 sind bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa und CYP3A-Induktoren keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin,

Rifampicin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung wiederholter oraler Dosen von zweimal täglich 400 mg Posaconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alectinib, erhöhte C_{max} und AUC_{inf} von Alectinib auf das 1,18- bzw. 1,75-Fache und verminderte C_{max} und AUC_{inf} von M4 um 71 % bzw. 25 %. Die Auswirkung auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4 war geringfügig, mit einer Reduktion von C_{max} um 7 % und einer Erhöhung von AUC_{inf} auf das 1,36-Fache. Basierend auf den Auswirkungen auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4 sind bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa und CYP3A-Inhibitoren keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Nefazodon, Grapefruit oder Bitterorangen) einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen

Esomeprazol, ein Protonenpumpeninhibitor, zeigte bei wiederholter Gabe von 40 mg einmal täglich keine klinisch relevante Wirkung auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4. Daher sind bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und Protonenpumpeninhibitoren oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen (z. B. H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazida), keine Dosisanpassungen erforderlich.

Wirkung von Transportern auf die Verfügbarkeit von Alectinib

M4 ist ein P-Glykoprotein (P-gp)-Substrat. Obwohl Alectinib P-gp inhibiert, ist nicht zu erwarten, dass eine gleichzeitige Anwendung von Alectinib und P-gp-Inhibitoren eine wesentliche Wirkung auf die M4-Exposition zeigt.

Wirkungen von Alectinib auf andere Arzneimittel

CYP-Substrate

In vitro zeigen Alectinib und M4 eine schwache, zeitabhängige Inhibierung von CYP3A4; in klinischen Konzentrationen zeigt Alectinib *in vitro* ein schwaches Induktionspotenzial für CYP3A4 und CYP2B6.

Wiederholte Gaben von 600 mg Alectinib hatten keine Auswirkung auf die Exposition mit Midazolam (2 mg), ein sensitives CYP3A-Substrat. Daher ist für gleichzeitig angewendete CYP3A-Substrate keine Dosisanpassung erforderlich.

Das Risiko einer Induktion von CYP2B6 und Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-regulierten Enzymen, abgesehen von CYP3A4, kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein.

P-gp-Substrate

In vitro sind Alectinib und sein aktiver Hauptmetabolit M4 Inhibitoren des Effluxtransporters P-gp. Deswegen können Alectinib und M4 das Potenzial besitzen, die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Substrate des P-gp-Transporters zu erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat, Topotecan, Sirolimus, Everolimus, Nilotinib und Lapatinib) wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

Breast Cancer Resistance Protein-(BCRP)-Substrate

In vitro sind Alectinib und M4 Inhibitoren des Effluxtransporters BCRP. Deswegen können Alectinib und M4 das Potenzial besitzen, die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Substrate von BCRP zu erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat, Mitoxantron, Topotecan und Lapatinib) wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Alecensa eine Schwangerschaft zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die Alecensa erhalten, müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Alectinib bei Schwangeren. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Alectinib bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Patientinnen, die während der Anwendung oder bis zu 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa schwanger werden, müssen ihren Arzt kontaktieren und auf die potenzielle Schädigung des Fetus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alectinib und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Alecensa sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt, um die Auswirkung von Alecetinib zu untersuchen. In allgemeinen Toxizitätsstudien wurden keine Nebenwirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Alecensa hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen geboten, da bei Patienten während der Anwendung von Alecensa symptomatische Bradykardie (z.B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) oder Sehstörungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung gekommen ist, sollten engmaschig überwacht und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Alecensa.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterverpackung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Aus Anhang II B. der EPAR-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (1, 2).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 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.

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die folgenden Ergebnisse der Studie BO40336 vorlegen, um die Wirksamkeit von Alecensa als Monotherapie in der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (≥ 4 cm) - IIIA weiter zu untersuchen: <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte deskriptive DFS- und deskriptive OS-Ergebnisse • Ergebnisse der 5-Jahre-Nachbeobachtungszeit des Überlebens 	Q3 2025 Q3 2027

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (3)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Karzinogenität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten über die Berichte von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 724237 (Finaler Studienbericht Q1 2027) Orale Sonderfütterungsstudie über 26 Wochen zur Toxizität und Toxikokinetik bei Mäusen (vorläufiger Studientitel; GLP-Studie) Studie 723267 (Finaler Studienbericht Q4 2028) Studie 723267 Karzinogenitätsstudie bei Ratten über 104 Wochen (vorläufiger Studientitel; GLP-Studie)
GLP: Good Laboratory Practice; Q1: Erstes Quartal; Q4: Viertes Quartal		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 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.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 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.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information (2), EPAR (3) und die Fachinformationen zu Alecensa 150 mg (1)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa[®]: Stand: 6.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499> [aufgerufen am: 27.06.2024].
2. European Medicines Agency (EMA). Alectinib: EPAR Product Information: Stand: 19.06.2024. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_de.pdf [aufgerufen am: 01.07.2024].
3. European Medicines Agency. Assessment report - Alecensa. Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0047: Stand: 25.04.2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/Fusionsgens	Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC-Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa festgestellt worden sein (Seite 1, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Juni 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2024/Quartal 2 verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa[®]: Stand: 6.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499> [aufgerufen am: 27.06.2024].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2024. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf [aufgerufen am: 24.05.2024].