

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceritinib (Zykadia[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis (alphabetisch)	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	72
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	78

Tabellenverzeichnis (alphabetisch)

Tabelle 3 A Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms (Quellen: Spiro et al. 2007 und Ost et al. 2013)	13
Tabelle 3 B Allgemeinzustand des Patienten nach ECOG/WHO-Performance-Status (Quelle: Oken et al. 1982)	14
Tabelle 3 C Definitionen der TNM-Klassifikation (aus Goldstraw et al. 2007).....	16
Tabelle 3 D Effektivität der Standardtherapien bei Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Alle Werte wurden aufgrund der Vereinheitlichung der Darstellung auf ganze Zahlen gerundet.	25
Tabelle 3 E Berechnungen der Inzidenz und der Entwicklung der Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33 und C34) basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 1.....	33
Tabelle 3 F Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33 und C34) basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts.	34
Tabelle 3 G Anteil des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms an allen berichteten Fällen in ausgewählten deutschen Krebsregisterdaten.	36
Tabelle 3 H Verteilung der UICC-Stadien IIIB und IV gemäß den Angaben in aktuellen Krebsregisterdaten in Anzahl (n) und Prozent (%).	36
Tabelle 3 I Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels	57
Tabelle 3 J Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Für BSC erfolgt keine Angabe, da der Verbrauch nicht näher eingegrenzt werden konnte.....	57
Tabelle 3 K Dosisanpassungen für Zykadia® bei Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen (Quelle: Fachinformation Ceritinib)	86
Tabelle 3 L Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk Management Plan Version 2.4, 24.02.2015).....	93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Quelle: Goeckenjan et al. 2010).....	15
Abbildung 2 Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach IASLC (Quelle: Goeckenjan et al. 2010).....	17
Abbildung 3 Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach UICC. Auswertung von 8.494 Patienten, davon waren 7.286 hinsichtlich der UICC-Klassifikation zuordenbar. (Quelle: Tumorregister München – Überlebensstatistik 2014)	20
Abbildung 4 Molekulare Struktur von Ceritinib (Quelle: Marsilje 2014)	27
Abbildung 5 Inzidenz- und Mortalitätsraten der zehn häufigsten Karzinome in West-Europa im Vergleich. (Quelle: IARC: Globocan 2012).....	30
Abbildung 6 Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen von Tumoren der Bronchien und der Lunge für Deutschland, ICD-10 C33 – C34 (Quelle: Robert Koch Institut 2013)	31
Abbildung 7 Verteilung der Tumorhistologie des Lungenkarzinoms im Rahmen des „Lung Cancer Staging Projects“ der International Association for the Study of Lung Cancer (Quelle IASLC 2013).....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
SGB	Sozialgesetzbuch
IARC	International Agency for Research on Cancer
OR	Odds Ratio
HR	Hazard Ratio
EOCG	Eastern Cooperative Oncology Group
WHO	WorldHealth Organisation
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ACCP	American College of Chest Physicians
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
EGFR	epidermal growth factor receptor
EGFR-TKI	EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor
RR	Response Rate
BSC	Best Supportive Care
ALK	anaplastische Lymphomkinase
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
TTP	Time-To-Progression
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das Anwendungsgebiet der Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) wurde im Rahmen der Beratung gemäß §8 AM-NutzenV durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Für Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed.
- Für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt ist Best Supportive Care (BSC) die zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 26.09.2014 festgelegt (Vorgangsnummer 2014-B-061). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV festgehalten (1). Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden.

Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC, bei denen nach einer platinbasierten Chemotherapie und anschließender Behandlung mit Crizotinib eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed. „Oder“ wird in diesem Zusammenhang entsprechend den Festlegungen des G-BA bei der Nutzenbewertung von Crizotinib (2) so interpretiert, dass der Vergleich entweder gegenüber Docetaxel oder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber beiden – z.B. im Rahmen einer Studie wahlweise zum Einsatz kommenden Wirkstoffe – stattfinden kann. Das Anwendungsgebiet umfasst daneben auch Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht infrage kommt. Die Auswahl der Patienten ist laut G-BA im Dossier zu begründen. Inwiefern bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC eine Chemotherapie mit den

genannten Substanzen relevant ist, wird neben der Berücksichtigung des individuellen Wunsches des Patienten maßgeblich der Allgemeinzustand des Patienten entscheiden.

In den Empfehlungen der S3-Leitlinie wird davon ausgegangen, dass Patienten im normalen und eingeschränkten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status 0,1 und ggf. 2) für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Betracht kommen. Bei schlechterem Allgemeinzustand (ab ECOG-PS 2 oder 3) wird BSC als Standard-Therapie angesehen. (3)

Neuere Empfehlungen, die sich explizit mit der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC befassen, beziehen jedoch auch Patienten mit ECOG-PS 2 regelmäßig in die für Chemotherapie relevante Zielgruppe mit ein und stellen bevorzugt auf eine Monochemotherapie mit Pemetrexed (beim nicht-plattenepithelialen Karzinom) oder Docetaxel ab, da sich eine Kombinationschemotherapie in zweiter Therapielinie nicht als überlegen gezeigt hat. (4)

Daher wird für die vorliegende Fragestellung grundsätzlich davon ausgegangen, dass Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 2 für eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommen, während Patienten mit einem ECOG-PS > 3 nicht antineoplastisch weiterbehandelt werden, sondern BSC erhalten.

Als BSC wird gemäß der Einschätzung des G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (1).

Neuere Daten weisen darauf hin, dass Patienten mit Progression unter Crizotinib-Therapie weiterhin von einer Behandlung mit Crizotinib profitieren. Die Zeit bis zur Progression lag bei Patienten, die weiterhin mit Crizotinib behandelt wurden bei 7,3 Monaten versus 5,7 Monate bei Patienten, die eine andere antiproliferative Therapie oder BSC erhalten hatten. Auch das mediane Überleben war unter Therapie mit Crizotinib höher als bei Patienten, die eine andere antiproliferative oder BSC erhalten hatte (16,4 Monate versus 3,9 Monate)(5). Diese Daten weisen darauf hin, dass Crizotinib auch bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten eine Therapieoption ist und dementsprechend als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ceritinib in Frage käme. Dennoch wird Novartis im Folgenden die im Beratungsgespräch festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für den Nachweis des Zusatznutzens von Ceritinib heranziehen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben beruhen auf der Niederschrift Niederschrift zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (Vorgangsnummer 2014-B-061) und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Nutzenbewertung von Crizotinib (Vorgangsnummer 2012-11-15-D-040). Die zugrunde gelegten Informationen aus Leitlinien wurden durch eine Handsuche auf www.pubmed.de generiert.

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. Bundesausschuss G. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061, Ceritinib zur Behandlung des Bronchialkarzinoms. . 2014.
2. Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lym-phom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de.
3. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
4. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
5. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(2):415-22.

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.

Zielpopulation: Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Ceritinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK positiven nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die bereits mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Histologische Klassifikation des ALK-positiven NSCLC

Das Lungenkarzinom ist ein vom respiratorischen Epithel ausgehender maligner Tumor der Lunge. Grundsätzlich wird das Lungenkarzinom in zwei histologische Entitäten, das kleinzellige (SCLC) und das nicht-kleinzellige (NSCLC) eingeteilt, wobei das NSCLC anteilig mit ca. 85% der Fälle überwiegt (1). Das NSCLC umfasst das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das großzellige Lungenkarzinom. Die vorherrschende Tumorphistologie bei der Zielgruppe der ALK-positiven NSCLC-Patienten ist das Adenokarzinom (2, 3).

Die ALK-Mutation, eine Inversion auf Chromosom 2, durch die das ALK-Gen am häufigsten mit dem „echinoderm microtubule-associated protein-like 4“ (EML4)-Gen fusioniert, wurde 2007 das erste Mal beschrieben (4). Die EML4-ALK-Translokation führt zur Produktion eines ALK-Fusionsproteins, das über eine Aktivierung der nachfolgenden Signaltransduktion zur Zellproliferation und Hemmung der Apoptose führt und somit das Tumorwachstum stimuliert. Dieses ALK-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische Blockierung der ALK-Tyrosinkinase-Domäne gehemmt werden. Um den betroffenen Patienten diese therapeutische Option zu ermöglichen sollte jeder Patient im Rahmen der Erstdiagnostik hinsichtlich des ALK-Status untersucht werden, sofern der Allgemeinzustand des Patienten eine systemische Therapie ermöglicht. Des Weiteren sollten Patienten in jedem Krankheitsstadium, auch bei Rezidiv oder Progression des Tumors, bei denen noch keine molekularpathologische Untersuchung hinsichtlich einer ALK-Mutation durchgeführt wurde, getestet werden. Auch Patienten mit einer „gemischten“ Tumorphistologie sollten in die Testung mit einbezogen werden. (5)

In der initialen Untersuchung von Soda et al. 2007 wurde das ALK-Fusionsgen in einer unselektierten Population von 75 asiatischen NSCLC-Patienten bei 6,7% der Patienten (n=5 Patienten) gefunden (4). Weitere Untersuchungen zeigten, dass das ALK-Fusionsgen in 2-7% der NSCLC vorkommt. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Vorkommens der ALK-Mutation bei bestimmten Ethnien wurden bislang nicht beschrieben. (5, 6)

Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung des ALK-positiven NSCLC ist ein multifaktorieller, mehrstufiger Prozess, in dem genetische Disposition und bestimmte Expositionen als Risikofaktoren zur Pathogenese beitragen. Obwohl der dominierende Risikofaktor bei der Entstehung des Lungenkarzinoms das Zigarettenrauchen ist (7), zeichnet sich die Zielgruppe der Patienten mit ALK-positivem NSCLC durch einen hohen Anteil von Nicht- oder Wenig-Rauchern aus (2, 3). Weitere Risikofaktoren, die in der Ätiologie des Lungenkarzinoms eine Rolle spielen umfassen vor allem berufsbedingte Expositionen, wie Asbestfasern, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Kokereigase), Chrom VI-Verbindungen, Arsenverbindungen, Haloether, Quarzstaub und Nickelverbindungen. Daneben sind umweltbedingte Kanzerogene, wie ionisierende Strahlung durch Radon, Feinstaub und Industrie- und Verkehrsabgase für die Entstehung von Lungenkarzinomen mitverantwortlich. (1, 6).

Eine genetische Disposition scheint insbesondere bei jüngeren Patienten von Bedeutung zu sein und könnte daher auch bei der Entstehung des ALK-positiven NSCLC eine bedeutsame Rolle spielen, da Patienten mit ALK-Mutation ein vergleichsweise niedriges Alter aufweisen (2, 3, 6).

Klinische Symptome

Im Frühstadium des Lungenkarzinoms gibt es keine typischen klinischen Symptome (1). Die Symptome, die Patienten bei der Erstvorstellung zeigen, sind häufig bereits Auswirkungen einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung. In einer Fallserie von 678 Patienten mit Lungenkarzinom aus dem Jahr 1970 zeigte sich, dass 32% der Patienten bei Erstvorstellung Symptome aufwiesen, für die die Metastasierung direkt ursächlich war, während nur 27% der Patienten durch den Tumor bedingte Symptome aufwiesen. Weitere 34% der Patienten zeigten unspezifische Allgemeinsymptome, die auf eine Metastasierung hinweisen, wie Anorexie, Gewichtsverlust und Fatigue. Die entsprechenden 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen 12% für Patienten mit Symptomatik, die durch den Primärtumor verursacht wurde, 6% für Patienten mit Allgemeinsymptomatik und 0% bei Metastasen-bedingten Symptomen. (8)

Symptome, die durch den Primärtumor verursacht sind, werden häufiger durch zentral sitzende als durch peripher lokalisierte Tumore ausgelöst. Das häufigste Symptom ist Husten, gefolgt von Dyspnoe, Thoraxschmerz und Hämoptyse. (6)

Durch die lokale Ausbreitung des Primärtumors und die Beteiligung von nervalen und vasalen Strukturen kommen weitere Symptome hinzu, wie z.B. Heiserkeit bei Infiltration des N. recurrens, Plexusneuralgie durch Läsion des Plexus brachialis, Horner-Syndrom durch Beteiligung des Ganglion stellatum und die obere Einflusstauung durch Druck des Tumors auf die obere Hohlvene (Vena-cava-superior-Syndrom). (1, 6)

Etwa 70% der Patienten weisen bei Erstdiagnose bereits eine Fernmetastasierung auf. Grundsätzlich kann das Lungenkarzinom in alle Organsysteme metastasieren, eine spezielle Rolle spielen jedoch Knochen- und Hirnmetastasen. Bis zu ein Viertel der Patienten weisen bei Erstdiagnosestellung eine Knochenmetastasierung auf (9, 10). Für 70% aller initialen Hirnmetastasen ist das Lungenkarzinom ursächlich (10). Symptome, die der Tumormetastasierung zuzuschreiben sind, umfassen Knochenschmerzen, Ikterus bei Leberbeteiligung, Gewichtsverlust und Schwächegefühl sowie neurologische Manifestationen (6, 10). Die Häufigkeit initialer, klinischer Symptome des Lungenkarzinoms fasst Tabelle 3-A zusammen (9, 10). Das ALK-positive NSCLC weist dabei kein abweichendes klinisches Symptommuster auf.

Tabelle 3 A Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms (Quellen: Spiro et al. 2007 und Ost et al. 2013)

Symptome	Häufigkeit (%)
Husten	8-75
Gewichtsverlust	0-68
Dyspnoe	3-60
Thoraxschmerz	20-49
Hämoptyse	6-35
Knochenschmerz	6-25
Trommelschlägelfinger	0-20
Fieber	0-20
Schwäche	0-10
Obere Einflusstauung (Vena cava Obstruktion)	0-4
Dysphagie	0-2
Stridor und Kurzatmigkeit	0-2

Diagnostik

Die Wertigkeit einer Früherkennungsuntersuchung für das Lungenkarzinom wird derzeit in den Fachgesellschaften kritisch bewertet. Jedoch gibt es aktuelle Empfehlungen des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) und des „American College of Chest Physicians“

(ACCP) die ein Spiral-CT als Früherkennungsuntersuchung für Hochrisikopatienten empfehlen. (11-13)

Bei einem initialen Verdacht auf ein Lungenkarzinom aufgrund einer entsprechenden klinischen Symptomatik in Kombination mit einem auffälligen Röntgenbefund (Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane als initiales radiologisches Verfahren) sollten zunächst folgende Untersuchungen durchgeführt werden, die, je nach klinischem Befund, durch weiterführende Diagnostik ergänzt werden (6):

- Anamnese inkl. Rauchgewohnheiten und Bestimmung der „packyears“ (ein „packyear“ entspricht 20 gerauchten Zigaretten pro Tag über ein Jahr); auch Berufsanamnese.
- Klinische Untersuchung unter Berücksichtigung der besonderen Zeichen einer Infiltration von weiteren Strukturen, wie z.B. Horner-Syndrom und obere Einflusstauung. Der Allgemeinzustand des Patienten wird nach ECOG/WHO-Performance-Status beurteilt (Tabelle 3-B; (14)).
- Laboruntersuchungen umfassen ein Blutbild inklusive Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte sowie Gerinnungswerte. Eine routinemäßige Erhebung von Tumormarkern wird aufgrund geringer Spezifität und Sensitivität nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom und absehbarer Therapieoption sollte ein Spiral-CT des Thorax (inklusive Oberbauch bis Nebennierenregion) durchgeführt werden. Der potentielle Nutzen der Therapie überwiegt das Risiko eines strahleninduzierten Schadens.
- Die Bronchoskopie, als wichtigste Methode zur Diagnosesicherung sollte nach der CT-Untersuchung stattfinden.
- Die zytologische Untersuchung mittels Bronchoskopie, Sputum oder Nadelpunktionsverfahren ist von hoher Bedeutung für das weitere therapeutische Procedere, da sich die Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms von der Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms grundlegend unterscheidet (siehe auch die Abschnitte „Histologie“ und „Therapie“).
- Sonografie des Abdomens

Tabelle 3 B Allgemeinzustand des Patienten nach ECOG/WHO-Performance-Status (Quelle: Oken et al. 1982)

ECOG/WHO-Performance-Status	Grad
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und	2

Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	
Weitgehend unfähig sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, mehr als 50% bettlägerig	3
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4
Tod	5

Im Verlauf wird die Basisdiagnostik von weiterführender „Staging“-Diagnostik zur Erhebung des Lymphknotenstatus und einer fraglichen Fernmetastasierung ergänzt. Erst dann können das Stadium der Erkrankung beurteilt (**Abbildung 2**) und die geeigneten therapeutischen Maßnahmen ergriffen werden. Die „Staging“-Diagnostik unterscheidet sich nach Histologie des Tumors und wird daher nachfolgend nur für das in diesem Bericht relevante NSCLC dargestellt (Abbildung 1).

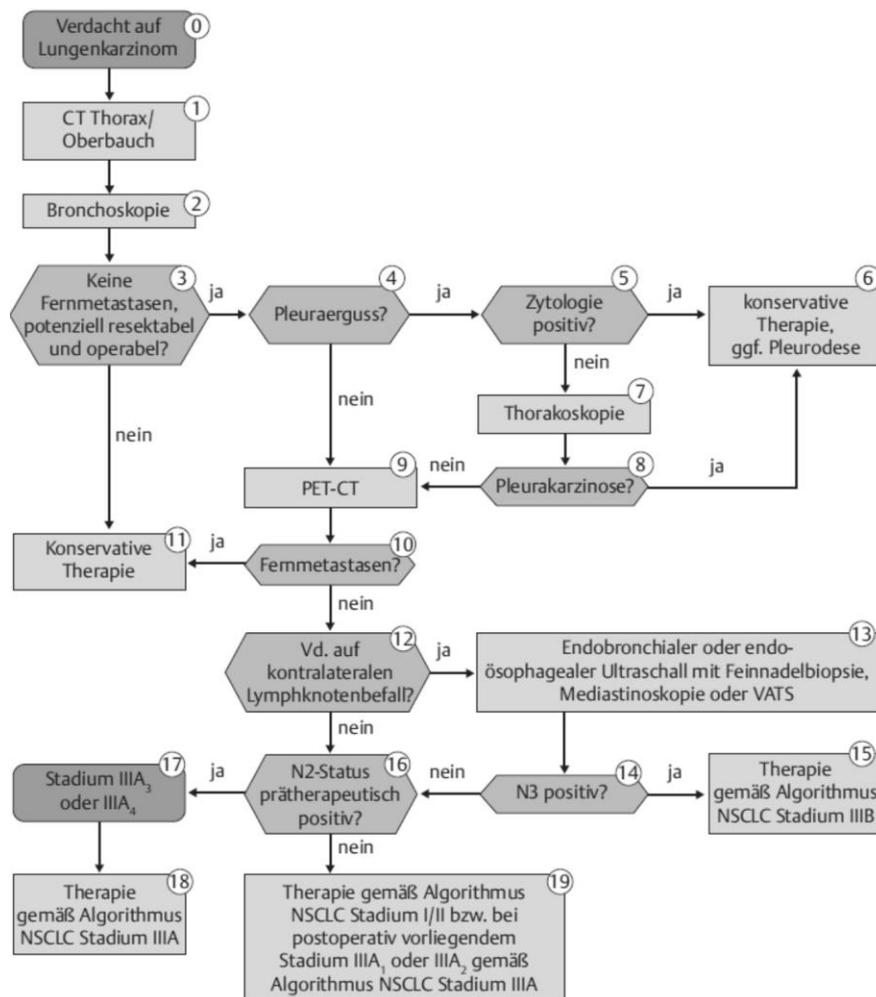


Abbildung 1 Diagnostischer Algorithmus für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Quelle: Goeckjan et al. 2010).

Stadieneinteilung und TNM-Klassifikation

Sowohl die Therapie als auch die Prognose sind beim Lungenkarzinom stadienabhängig. Seit 2010 gilt die 7. Auflage der TNM-Klassifikation, die insbesondere für das Lungenkarzinom mit deutlichen Veränderungen der Stadieneinteilung einhergeht. (6, 15)

Grundlegend für die Revision der Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms ist eine Auswertung von 67.725 Lungenkarzinom-Fällen der Jahre 1990 – 2000 in über 19 Ländern („Lung Cancer Staging Project“ der IASLC; „International Association for the Study of Lung Cancer“). Eingeschlossen wurden NSCLC-Fälle unter jeglicher Art von Therapie. Analysiert wurde das Überleben hinsichtlich des T-, N-, und M-Staging und der Stadieneinteilung (16, 17).

Tabelle 3 C Definitionen der TNM-Klassifikation (aus Goldstraw et al. 2007)

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor \leq 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion \leq 2 cm
T1b	Läsion $>$ 2 cm \leq 3 cm
T2	Tumor $>$ 3 cm \leq 7 cm mit Befall von <ul style="list-style-type: none"> – Hauptbronchus \geq 2 cm entfernt von Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Läsion $>$ 3 bis 5 cm
T2b	Läsion $>$ 5 bis 7 cm
T3	T2-Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Tumor im Hauptbronchus $<$ 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge, getrennte Herde im gleichen Lungenlappen
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von <ul style="list-style-type: none"> – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina

	Tumorherde in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N Regionäre Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M Metastasen	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss; Tumorherde in kontralateraler Lunge
M1b	Fernmetastasen

okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen*	N1	M0
	T3 gleicher Lappen*	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N0	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N1	M0
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a (Mal. Pleura- oder Perikarderguss oder kontralat. Metastase)
	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastase)

* Herd/e im gleichen Lappen, #Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral.

Abbildung 2 Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach IASLC (Quelle: Goeckenjan et al. 2010)

Therapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ceritinib wird angenommen, dass sich die Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden ohne Indikation zur kurativen Strahlentherapie, Resektion oder Radiochemotherapie. Desweiteren wurde bereits eine systemische Erstlinientherapie (meist eine platinbasierte Kombinationschemotherapie) sowie eine Zweitlinientherapie mit dem ALK-Inhibitor der ersten Generation, Crizotinib, durchgeführt.

Grundsätzlich sollte jede Behandlungsstrategie nach patientenindividuellen Kriterien, wie Tumorhistologie, molekularpathologischem Befund, Alter des Patienten, ECOG-Performance-Status, Komorbiditäten und dem individuellen Wunsch des Patienten ausgewählt werden. Bei Vorliegen einer ALK-Mutation ist die Zweitlinientherapie mit Crizotinib derzeit als bedeutsame Therapieoption anzusehen (18). Die aktuelle Leitlinie des NCCN in der Version 6.2015 empfiehlt Crizotinib auch als Erstlinientherapie bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (19). Crizotinib zeigte sich in einer nicht-blinden Phase-III-Studie mit 347 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem Lungenkarzinom als überlegene Therapie im Vergleich zu Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben unter Crizotinib betrug 7,7 Monate gegenüber 3,0 Monaten unter Pemetrexed oder Docetaxel ($p < 0,001$). Desweiteres zeigte sich ein besseres Ansprechen auf Therapie, eine bessere Therapie der Krankheitssymptome und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Crizotinib gegenüber Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel (20, 21).

Die nachfolgend beschriebenen therapeutischen Optionen beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit Erstlinientherapie (meist platinbasierter Kombinationschemotherapie) und Zweitlinientherapie mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) sollten bei Progression unter Crizotinib einer weiteren systemischen antiproliferativen Therapie zugeführt werden. Vor der Einführung von Crizotinib waren Pemetrexed und Docetaxel die vielversprechendsten therapeutischen Optionen in der Zweitlinientherapie, die nun für die gemäß Zulassung von Ceritinib relevante Zielgruppe in der Drittlinientherapie zur Verfügung stehen. (6, 18)

Für Docetaxel wurde im Vergleich zu BSC eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit gezeigt (22). In einer Vergleichsstudie mit Docetaxel zeigte Pemetrexed eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Endpunkte Ansprechen und Überleben (23). Für die relevante Zielgruppe der Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC gibt es bislang kaum Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Docetaxel oder Pemetrexed. In einer kleinen retrospektiven Analyse zeigte sich für Pemetrexed ein medianes progressionsfreies Überleben von 3 Monaten bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (24). Out

et al berichteten ein medianes OS von 5,4 Monaten bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit nicht näher spezifizierter Chemotherapie (25).

Die beschriebenen Therapieoptionen zeigen in klinischen Studien zwar eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Überlebenszeit, jedoch beträgt diese, je nach Substanz nur wenige Monate. Der Bedarf nach weiteren, effektiveren Therapieoptionen für Crizotinib-resistente Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IIIB/ IV ist daher hoch, insbesondere aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität, wie der nachfolgende Abschnitt zeigen wird.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Morbidität und Mortalität

Daten des statistischen Bundesamtes weisen die hohe Bedeutung des Lungenkarzinoms für die Morbidität und Mortalität in Deutschland aus: Im Jahr 2012 war die Diagnose Lungenkarzinom die vierthäufigste Todesursache mit über 44.433 Todesfällen (29.695 Männer und 14738 Frauen) in Deutschland (26). Die relativ niedrige 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern zeigt, dass das Lungenkarzinom zu den prognostisch ungünstigen Tumoren zählt (27). Dabei ist die Wahrscheinlichkeit zu Überleben vom Tumorstadium abhängig, so dass frühe Stadien mit einer höheren 5-Jahresüberlebensrate assoziiert sind als späte Tumorstadien (1).

Besonders dramatisch zeigt sich die Erkrankung jedoch aus der individuellen Sicht des/ der Erkrankten und der Angehörigen aufgrund ihres progressiven Verlaufs und der hohen Letalität.

Daten des Tumorregisters München zeigen, dass über 30% der Patienten mit in 2012 erstdiagnostiziertem NSCLC noch im gleichen Jahr verstarben (28). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate der erfassten Patienten in den Jahren 1988 – 2012 betrug 18,3% für Männer und 23,0% für Frauen (29). Dabei nimmt die Wahrscheinlichkeit zu überleben mit dem Tumorstadium nach UICC ab, das relative Überleben von Patienten in Stadium III und IV ist erheblich schlechter als in weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien (29). Obwohl derzeit keine Meldepflicht für diese Daten an das Krebsregister besteht und es noch keine nationale

Erhebung der epidemiologischen und Überlebensdaten für das Lungenkarzinom gibt, weisen beispielhaft die aktuellen Daten des Tumorregisters München auf einen erheblichen Bedarf an effektiven Therapieoptionen für das NSCLC hin, dies betrifft insbesondere die fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung.

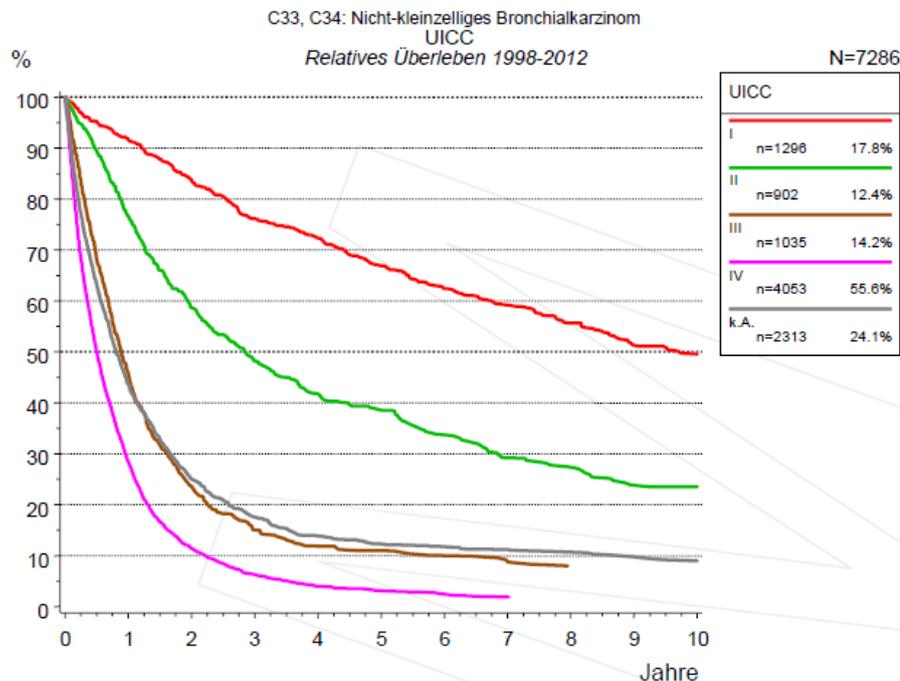


Abbildung 3 Relatives Überleben für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach UICC. Auswertung von 8.494 Patienten, davon waren 7.286 hinsichtlich der UICC-Klassifikation zuordenbar. (Quelle: Tumorregister München – Überlebensstatistik 2014)

Therapeutischer Bedarf beim Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC

Da die ALK-Mutation beim NSCLC erst 2007 das erste Mal wissenschaftlich beschrieben wurde, wurden derzeit noch keine Daten zur Morbidität und Mortalität dieser speziellen Subgruppe von öffentlichen Stellen publiziert. Viele bisher veröffentlichte Studiendaten zeigen, dass Patienten mit ALK-positivem Lungenkarzinom durchschnittlich jünger sind und häufiger wenig oder nicht geraucht haben im Vergleich zu Patienten ohne ALK-mutierten Tumor (2, 3, 30). Hinsichtlich der einzuleitenden therapeutischen Maßnahmen deren Wirksamkeit gibt es für Patienten mit ALK-positivem NSCLC einige Besonderheiten, die nachfolgend näher ausgeführt werden.

Erstlinientherapie

Der Goldstandard der Erstlinientherapie ist auch beim ALK-positiven NSCLC in der Regel die platinbasierte Kombinationschemotherapie, gelegentlich auch mit Pemetrexed. Häufig

kommen Pemetrexed oder Docetaxel jedoch als Monotherapie erst in zweiter oder dritter Therapielinie zum Einsatz.

Studien, die die Gruppe der ALK-positiven NSCLC-Patienten auf ihre spezifischen Charakteristika untersuchten, fanden in der Erstlinientherapie keinen Unterschied für das Ansprechen auf eine platinbasierte Kombinationschemotherapie zwischen Patienten mit ALK-mutiertem NSCLC und Patienten, die einen ALK-negativen Tumor aufwiesen. Die Ansprechraten lagen bei 25% (2) und 18,8% (31) für Patienten mit ALK-positivem Tumor. Auch hinsichtlich der Zeit bis zur Progression (TTP) und des medianen Gesamtüberlebens (OS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen ALK-positiven und ALK-negativen Patienten (2). Auch in der Untersuchung von Takeda et al., die die Wirksamkeit verschiedener platinbasierter Chemotherapien bei Patienten mit NSCLC hinsichtlich des Vorkommens der ALK- und EGFR-Mutationen untersuchte, zeigte sich, dass die ALK-Mutation per se keinen Einfluss auf den Therapierfolg hat. Die Ansprechraten lagen bei 44%, 45% und 39% bei ALK-positiven, EGFR-positiven und Wildtyp-Patienten. Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten-Gruppen (32). Eine einarmige Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit einer Kombinationschemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin bei nicht vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem (6 Patienten), EGFR-positivem (9 Patienten) und „Wild-Typ“-NSCLC (24 Patienten) untersuchte, fand ebenfalls keinen Unterschied hinsichtlich der untersuchten therapeutischen Endpunkte (Response und medianes PFS) zwischen den Patientengruppen (33).

Zwei Studien berichteten ein tendenziell schlechteres Ansprechen und eine schlechtere Wirksamkeit der Chemotherapie oder eine schlechtere Prognose bei ALK-positiven Patienten im Vergleich zu ALK-negativen Patienten. In der Studie von Lee et al. lag die mediane OS für ALK-positive Patienten bei nur 12,2 Monaten im Vergleich zu 29,6 Monaten bei EGFR-positiven Patienten ($p=0,001$) und 19,3 Monaten bei Wildtyp-Patienten ($p=0,127$). Einschränkung hierzu muss allerdings bemerkt werden, dass in dieser Untersuchung 73,9% der ALK-positiven Patienten im Therapieverlauf einen EGFR-TKI erhielten. Mittlerweile ist bekannt, dass ALK-positive Tumore nicht auf eine Therapie mit EGFR-TKI ansprechen (34). Die erst kürzlich publizierte Studie von Morodoni et al. fand, dass Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC weniger gut auf eine Erstlinien-Chemotherapie ansprechen, als Patienten, bei denen die ALK-Mutation nicht nachgewiesen werden konnte. Es wurden 22 ALK-positive, 30 EGFR-positive und 60 Wildtyp-Patienten untersucht. Die Patienten erhielten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, eine platinbasierte Kombinationschemotherapie plus Bevacizumab oder eine Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Die Ansprechraten lagen bei 18,1% in der ALK-positiven Gruppe, 53,3% in der EGFR-mutierten Gruppe und 45,0% bei Wildtyp-Patienten. Die ALK-positiven Patienten hatten eine signifikant schlechtere Ansprechrate im Vergleich zu EGFR-positiven Patienten und Wildtyp-Patienten ($p=0,0198$ und $p=0,0225$). Auch das PFS war bei ALK-positiven Patienten signifikant kürzer verglichen mit Patienten, die einen EGFR-mutierten Tumor hatten ($p<0,001$) oder Wildtyp-Patienten ($p=0,0121$): 105 Tage versus 154 Tage versus 186 Tage. Da ein Vorteil für ein Pemetrexed-basiertes Regime bei ALK-positiven Karzinomen

immer wieder diskutiert wird, wurde die Subgruppe der ALK-positiven Patienten unter Pemetrexed speziell untersucht. Es zeigte sich auch bei dieser Subgruppe ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie bei ALK-positiven Patienten im Vergleich zu EGFR-positiven Patienten oder Wildtyp-Patienten; die RR lag bei nur 22%. Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen einen besonders hohen Therapiebedarf für Patienten mit einem ALK-positiven Karzinom aus, da diese Subgruppe schlechter auf die Standard-Chemotherapeutika (platinbasierte Kombinationschemotherapie und Pemetrexed) anspricht und das mediane PFS im Vergleich zu ALK-negativen Patienten ebenfalls signifikant kürzer ist (35).

Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Literaturdaten zur Erstlinientherapie des ALK-positiven NSCLC, dass die Ansprechraten zwischen 18% und 44% liegen. Das PFS liegt bei unter einem Jahr in allen Studien und das Gesamtüberleben bei etwa einem Jahr bis 20 Monate.

Zweitlinientherapie und nachfolgende Therapien

Zugelassen und wirksam im Rahmen der Zweitlinientherapie des NSCLC sind derzeit Docetaxel, Pemetrexed und der ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib. Alle Substanzen werden in der Regel als Monotherapie verabreicht. Da ALK-positiv NSCLC in der Regel keine EGFR-Mutationen aufweisen und EGFR-TKI bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC keine gute Wirksamkeit zeigen (2, 30, 34), wird Erlotinib, (das eine Zulassung für die Zweitlinientherapie besitzt) in dieser spezifischen Subgruppe eher nicht eingesetzt.

Da Crizotinib die Überlegenheit der spezifischen ALK-Inhibition gegenüber den unspezifisch wirkenden Chemotherapeutika Pemetrexed und Docetaxel bereits überzeugend gezeigt hat, ist davon auszugehen, dass Crizotinib die unspezifische Chemotherapie in der Zweitlinientherapie weitestgehend verdrängen wird.

Crizotinib hat im Rahmen von klinischen Studien deutlich die Überlegenheit der spezifischen ALK-Inhibition gegenüber den unspezifisch wirkenden Chemotherapeutika Pemetrexed und Docetaxel gezeigt (21). In einer offenen Phase-III-Studie wurden 347 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC auf das Ansprechen einer Therapie mit Crizotinib im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel untersucht. Die Patienten hatten eine progressive Erkrankung mit einer vorangegangenen platinbasierten Kombinationschemotherapie und einen ECOG-Performance-Status von 0-2. Auch Patienten mit stabilen Hirnmetastasen (behandelt oder nicht vorbehandelt) wurden eingeschlossen. Die Response Rate war in der Crizotinib-Gruppe höher als in der Pemetrexed oder Docetaxel-Gruppe (66% versus 29% versus 7%). Die Nachbeobachtungszeit (medianes Follow-up) betrug 12,2 Monate in der Crizotinib-Gruppe und 12,1 Monate in der Chemotherapie-Gruppe. Insgesamt 227 Patienten wiesen eine Tumorprogression auf oder starben in der Nachbeobachtungszeit. Das mediane PFS lag bei 7,7 Monaten in der Crizotinib-Gruppe und 3,0 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe. Das Risiko für eine Progression oder zu sterben (Hazard Ratio) lag in der Crizotinib-Gruppe bei 0,49 im Vergleich zur Chemotherapie-Gruppe ($p < 0,001$). Auch hinsichtlich der Behandlung der Symptome und der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich die Überlegenheit von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie (20, 21).

Einarmlige Studien und retrospektive Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit der spezifischen ALK-Inhibition bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC (36-38).

Obwohl die klinische Wirksamkeit von Crizotinib überzeugend ist, währt sie oft nur kurz. Ähnlich der Resistenzentwicklung für Gefitinib und Erlotinib beim EGFR-mutierten NSCLC kommt es auch bei ALK-mutierten Tumoren meist bereits innerhalb eines Jahres zur Entwicklung einer Crizotinib-Resistenz und damit zur Krankheitsprogression (39). Katayama et al. untersuchten eine Fallserie von 18 Patienten mit ALK-positivem NSCLC und einer Resistenz auf Crizotinib hinsichtlich der Ursachen der Resistenzentwicklung. Bei allen Patienten war zunächst ein Ansprechen auf die Therapie mit Crizotinib mittels Computertomographie nachweisbar. Die Therapiedauer lag bei 4 bis 34 Monaten (Median 20,5 Monate). Verantwortlich für die Resistenzentwicklung scheinen verschiedene Typen von Punktmutationen, Genamplifikationen im ALK-Fusionsgen und eine Aktivierung alternativer Signalwege (EGFR- und KIT-Signalweg) zu sein. Bei etwa einem Drittel der Fälle erworbener Crizotinib-Resistenz konnte der zugrunde liegende Mechanismus bisher noch nicht identifiziert werden. (40)

Patienten, die unter Crizotinib eine Tumorprogression entwickelt haben standen als weitere Therapieoptionen bisher nur Docetaxel und Pemetrexed als wirksamste therapeutische Alternativen zur Verfügung.

Docetaxel war das erste Medikament, das für die Zweitlinientherapie des Lungenkarzinoms zugelassen wurde. Zwei Phase-III-Studien waren die Basis für die Zulassung (22, 41). Eine Vergleichsstudie von 100mg/m² Docetaxel alle drei Wochen mit Best Supportive Care (BSC) bei Patienten mit ECOG-Status 0-2 und mindestens einer vorangegangenen platinbasierten Chemotherapie fand ein signifikant höheres PFS und OS bei Patienten, die Docetaxel erhalten hatten im Vergleich zu BSC. Aufgrund der Toxizität von Docetaxel wurde die Dosis im Docetaxel-Arm auf 75 mg/m² angepasst. Unter dieser Dosierung zeigte sich der Vorteil für die Docetaxel-Therapie im Vergleich zu Best Supportive Care noch deutlicher. Das mediane PFS lag bei 10,6 Wochen für Docetaxel versus 6,7 Wochen für BSC (p≤0,001). Das mediane OS lag entsprechend bei 7,5 Monaten versus 4,6 Monaten (p=0,047). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 37% versus 19% bei Patienten mit Docetaxel versus BSC (22).

Hanna et al. zeigten, dass die Effektivität von Pemetrexed bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil zu Docetaxel vergleichbar ist. In dieser prospektiven Studie wurden insgesamt 283 Patienten für 500 mg/m² Pemetrexed und 288 Patienten für Docetaxel in einer Dosis von 75 mg/m² randomisiert. Es zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbare Ergebnisse für das mediane PFS (2,9 Monate in beiden Gruppen; HR=0,71, p=0,579) und das mediane OS (7,9 Monate in der Docetaxel-Gruppe versus 8,3 Monate in der Pemetrexed-Gruppe; HR=0,99, p=0,226). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag in beiden Gruppen bei 29,7%. Hinsichtlich der Toxizität zeigten sich in der Pemetrexed-Gruppe signifikant seltener Neutropenien (5,3% versus 40,2%, p<0,001) oder neutropenisches Fieber (1,9% versus

12,7%, $p < 0,001$) als in der Docetaxel-Gruppe. Auch die Rate an Neutropenie mit Infektion war signifikant geringer in der Pemetrexed als in der Docetaxel-Gruppe (0% versus 3,3%, $p = 0,004$). Dementsprechend waren auch Hospitalisationen und der (prophylaktische oder therapeutische) Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren bei Patienten mit Pemetrexed ebenfalls signifikant seltener als in der Vergleichsgruppe unter Docetaxel. (23)

Einige retrospektive Untersuchungen weisen ein vorteilhafteres Wirkprofil für Pemetrexed bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC aus. Lee et al. fanden unter Pemetrexed ein höheres Ansprechen auf Therapie (ORR) in der Gruppe der ALK-positiven Patienten als in den beiden Vergleichsgruppen der EGFR-positiven und Wildtyp-Patienten (ORR: 46,7% versus 4,7% versus 16,2%). In der multivariaten Analyse zeigte sich ein positiver ALK-Status als positiv prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben (OS; HR: 0,07; $p = 0,001$) und die Zeit bis zur Tumorprogression (TPP; HR: 0,44; $p = 0,007$). Auch nach Stratifizierung für die Therapielinie blieb der positive ALK-Status eine signifikant prädiktive Variable hinsichtlich der TTP (42). Ebenso zeigte sich die ALK-Mutation als statistisch signifikanter, positiv prädiktiver Faktor für das PFS unter Therapie mit Pemetrexed in einer weiteren Studie (38).

Andere Untersuchungen konnten keine Überlegenheit von Pemetrexed bei ALK-positivem NSCLC feststellen. Shaw et al. untersuchten 121 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und positivem ALK-Status sowie platinbasierter Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed, Pemetrexed Monotherapie, oder nicht-platinbasierter Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed im Vergleich zu Patienten mit ALK-/EGFR-/KRAS-negativem Tumor (Wildtyp-Gruppe) oder Patienten mit KRAS-positivem Tumor (ALK- und EGFR-negativ). Es zeigte sich hinsichtlich des medianen PFS kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nur in der Erstlinientherapie zeigte sich ein Vorteil von Pemetrexed: ein PFS von 8,5 Monaten für ALK-positive Patienten versus 4,1 Monaten in der KRAS-Gruppe ($p = 0,004$) und 5,4 Monaten in der Gruppe der Wild-Typ-Gruppe ($p = 0,018$)(43).

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Docetaxel oder Pemetrexed bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten konnten kaum spezifische Daten gefunden werden. Eine kleinere retrospektive Studie untersuchte die Wirksamkeit von Pemetrexed vor (PEM-CRIZ) und nach einer Therapie mit Crizotinib (CRIZ-PEM) und die Wirksamkeit von Crizotinib vor (CRIZ-PEM) und nach der Therapie mit Pemetrexed (PEM-CRIZ). Das PFS unter Pemetrexed bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten lag bei 3 Monaten. (24)

Zusammenfassend zeigt sich bei Betrachtung der oben berichteten Studienergebnisse ein sehr hoher Bedarf an spezifischer und effektiver Therapie für Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC, da die berichteten Zeitintervalle bis zum Fortschreiten der Erkrankung in jeder Therapielinie meist nur wenige Monate umfassen. Inwiefern die ALK-Mutation ein positiver oder negativer Prädiktor für ein Ansprechen auf Therapie oder die Effektivität einer Therapie ist, ist immer wieder Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion und kann abschließend noch nicht geklärt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC einen mindestens ebenso hohen Therapiebedarf haben, wie Patienten mit einem nicht ALK-positiven NSCLC. Das mediane PFS für Patienten mit ALK-positivem NSCLC liegt in allen Studien, bei

sämtlichen derzeit verfügbaren Therapieoptionen, in jeder Therapielinie bei unter einem Jahr. Tabelle 3 D stellt die Ansprechraten und Effektivitätsparameter PFS und OS der berichteten Studien nochmals im Überblick dar.

Tabelle 3 D Effektivität der Standardtherapien bei Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Alle Werte wurden aufgrund der Vereinheitlichung der Darstellung auf ganze Zahlen gerundet.

Studie	Wirkstoff und Therapielinie	Patientenzahl (n)	RR in %	Medianes PFS in Monaten (95%-KI)	Medianes OS in Monaten (95%-KI)
Camidge 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed Monotherapie oder Kombinationstherapie in jeder Therapielinie <ul style="list-style-type: none"> ○ Erste Linie ○ Zweite Linie ○ Vierte Linie 	12 6 1	n.a.**	9 (3-12)**	n.a.**
Camidge 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib in jeder Therapielinie (1 - \geq4) 	143	61	10 (8-13)	n.a.
Kawano 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed + Cisplatin in erster Linie 	6	33	3 (0-8)	n.a.
Koh 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Platinbasierte Kombinationschemotherapie in erster Linie 	32	19	6 (n.a.)	n.a.
Kwak 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib in jeder Therapielinie (1 - \geq3) 	82	57	n.a.	n.a.
Lee 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed Monotherapie in jeder Therapielinie <ul style="list-style-type: none"> ○ Zweite Linie ○ Dritte und weitere Linie 	15**	50 44	9 (n.a.) 6 (n.a.)	n.a. n.a.
Lee 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Meist platinbasierte Kombinationschemotherapie in erster Linie • Meist Pemetrexed Monotherapie in zweiter Linie 	23**	27 n.a.	4 (0-7) 2 (n.a.)	12** 12**
Lee 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Platinbasierte Kombinationschemotherapie in erster Linie • Pemetrexed oder EGFR-TKI in zweiter Linie und weiterer Linie 	65**	33 34	5 (4-7) 4 (2-6)	n.a. 51 (39-63)*
Morodomi 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Platinbasierte Kombinationschemotherapie, ggf. + Bevacizumab oder Docetaxel oder Pemetrexed Monotherapie in erster Linie 	22	18	4 (2-5)	n.a.
Shaw 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Platinbasierte Kombinationschemotherapie in erster Linie 	12 10	25**	5 (n.a.)**	20 (n.a.)**

	<ul style="list-style-type: none"> • EGFR-TKI in erster Linie 				
Shaw 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Platinbasierte Kombinationschemotherapie + Pemetrexed in erster Linie • Pemetrexed Monotherapie in zweiter oder dritter Linie 	56 31	n.a. n.a.	9 (6-11) 4 (2-9)	n.a. n.a.
Shaw 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib in zweiter Linie • Pemetrexed oder Docetaxel in zweiter Linie 	173 174	65 20	8 (6-9) 3 (3-4)	20 (18- n.b.) 23 (19- n.b.)
Takeda 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Platinbasierte Kombinationschemotherapie in erster Linie 	18	44	7 (2-11)	16 (6-25)
RR=Response Rate, PFS=Progressionsfreies Überleben, OS=Gesamtüberleben, KI=Konfidenzintervall *CAVE: OS gemessen ab Erstdiagnose. **Wert gilt für alle ALK-positiven Patienten, n.a.= nicht angegeben, n.b.= nicht berechenbar.					

Therapie von ZNS-Metastasen

Eine große Herausforderung in der Behandlung des ALK-positiven NSCLC ist die Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen. Das Lungenkarzinom ist generell gekennzeichnet durch eine hohe Inzidenz an ZNS-Metastasen; Schätzungen gehen davon aus, dass ca. 50% aller Patienten im Verlauf der Erkrankung eine ZNS-Metastasierung entwickeln (44). Insgesamt 40-50% aller ZNS-Metastasen sind bedingt durch einen Primärtumor in der Lunge. (45, 46)

NSCLC-Patienten mit einer ZNS-Metastasierung haben eine sehr schlechte Prognose; eine große Studie mit 1.833 Patienten fand ein medianes Gesamtüberleben ab Diagnosestellung von 7 Monaten (47).

Grundsätzlich sind viele Chemotherapeutika aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nicht in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Für Pemetrexed und Docetaxel wurde gezeigt, dass bei klinisch wirksamen Konzentrationen im Blut nur eine geringe intrakranielle Konzentration erreicht werden kann (48, 49). Bei Docetaxel ist die intrakranielle Konzentration niedrig, aber eher konstant, wohingegen Pemetrexed nur eine kurze intrakranielle Halbwertszeit von unter einer Stunde besitzt. Für die schnelle intrakranielle Elimination von Pemetrexed scheint ein aktiver Effluxprozess ursächlich zu sein (50). Einige wenige Studien berichten dennoch ein Ansprechen von Hirnmetastasen beim NSCLC auf Therapie mit Pemetrexed, meist in Kombination mit platinhaltigen Substanzen oder Radiotherapie. Allerdings sind diese Untersuchungen aufgrund kleiner Patientenzahlen zurückhaltend zu interpretieren (51-54).

Der Stellenwert von Crizotinib in der Therapie des ALK-positiven NSCLC mit Hirnmetastasen ist derzeit noch unklar. Ergebnisse der Phase-I-Studie von Crizotinib zeigen ein häufiges Vorkommen von ZNS-Metastasen im Rahmen der Krankheitsprogression. Von

69 Patienten, die eine Progression unter Crizotinib entwickelten, waren ZNS-Metastasen bei zehn Patienten die häufigste Lokalisation der Progression (38). Darüber hinaus bestehen auch für Crizotinib Hinweise auf eine limitierte Penetration in den Liquor cerebrospinalis (55).

Ceritinib

Ceritinib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer, Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver spezifischer ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten Generation (56).

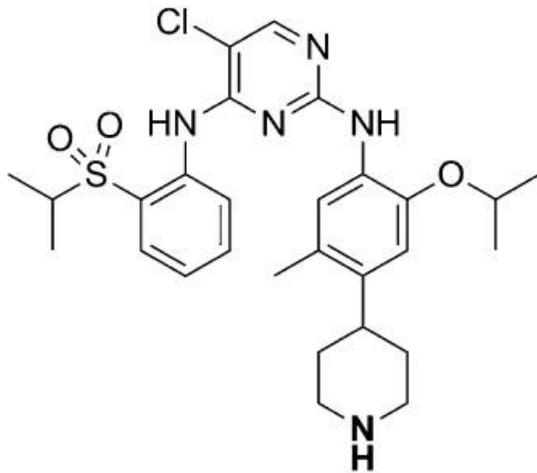


Abbildung 4 Molekulare Struktur von Ceritinib (Quelle: Marsilje 2014)

Die ALK-Inhibitoren der zweiten Generation wurden unter anderem mit dem Ziel entwickelt, Patienten mit einer Crizotinib-Resistenz eine weitere therapeutische Option mit hoher Wirksamkeit und Selektivität zur Verfügung zu stellen.

Die Selektivität von Ceritinib wurde *in vitro* mittels eines enzymatischen Tests an ALK und 16 weiteren Kinasen getestet. Dabei zeigte Ceritinib im Gegensatz zu Crizotinib eine hoch spezifische ALK-Inhibition. Ceritinib zeigte sich ebenfalls als hoch wirksamer ALK-Inhibitor: Es war in enzymatischen Tests 20-mal wirksamer als Crizotinib. (57)

Im Tierversuch zeigte sich unter Ceritinib eine nachhaltige Tumorsuppression. Die tumortragenden Mäuse wurden mit 25 mg/kg bzw. 50 mg/kg Ceritinib behandelt. In allen Gruppen zeigte sich eine deutliche Tumorrogression, die Zeit bis zur erneuten Progression lag bei einem Monat unter 25 mg/kg Ceritinib bzw. bei bis zu 4 Monaten in der Gruppe der Mäuse, die mit 50 mg/kg Ceritinib behandelt wurden. Weiterhin wurde die Wirksamkeit von Ceritinib bei Crizotinib-resistenten ALK-Mutationen *in vitro* untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Ceritinib bei den häufiger vorkommenden Resistenzmutationen deutlich wirksamer ist als Crizotinib; die selteneren Mutationen waren sowohl auf Crizotinib als auch auf Ceritinib

resistent. Dies konnte im Tierversuch mit xenotransplantierten Mäusen bestätigt werden. In vivo zeigte sich ebenfalls eine Wirksamkeit von Ceritinib bei Crizotinib-resistenten ALK-Wildtyp-Tumoren. (57)

Die US-Zulassung von Ceritinib basiert auf den Ergebnissen einer offenen, Phase-I-Dosisfindungsstudie, die die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib bei Patienten mit ALK-positiven Tumoren untersuchte. Die beeindruckenden Ergebnisse der präklinischen Studien, konnten in den ersten klinischen Studien bestätigt werden. So zeigte Ceritinib sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten eine herausragende Wirksamkeit; auf die einzelnen untersuchten Endpunkte wird in Modul 4 eingegangen. (58)

Auch hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC und Hirnmetastasen zeigen die bisherigen Studienergebnisse vielversprechende Ergebnisse für Ceritinib. Im Tierversuch zeigte sich, dass Ceritinib die Blut-Hirn-Schranke überwindet und im Liquor nachgewiesen werden kann; bei Ratten passiert Ceritinib die intakte Blut-Hirn-Schranke mit einem Gehirn-Blut-Quotienten der Exposition (AUC_{inf}) von ca. 15 % (59). Auch die klinischen Daten bei Patienten mit ALK-positiven NSCLC und Hirnmetastasen zeigen, dass Hirnmetastasen auf die Behandlung mit Ceritinib sehr gut ansprechen (60). Detaillierte Ergebnisse zur Behandlung von Hirnmetastasen mit Ceritinib werden in Modul 4 ausgewiesen.

Zusammenfassend zeigte sich in den präklinischen und klinischen Studien, dass Ceritinib ein hoch potenter und hoch spezifischer Wirkstoff zur Behandlung des ALK-positiven NSCLC ist. Die Wirksamkeit von Ceritinib zeigt sich sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten und Crizotinib-resistentem NSCLC als auch bei Crizotinib-naivem NSCLC. Auch hinsichtlich der Behandlung von Hirnmetastasen beim NSCLC weist Ceritinib eine überzeugende Wirksamkeit auf.

Zusammenfassung

Das NSCLC ist eine schwerwiegende Erkrankung, die innerhalb kurzer Zeit nach Diagnosestellung mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tod führt. Über 30% der Patienten versterben noch im Jahr der Diagnose. Die Wahrscheinlichkeit zu überleben nimmt zudem mit dem Tumorstadium ab, das relative Überleben von Patienten in Stadium III und IV ist erheblich schlechter als in weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Eine Errungenschaft von hoher klinischer Bedeutung war die Zulassung der ersten Rezeptor-spezifischen Therapie mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib. Obwohl die klinische Wirksamkeit von Crizotinib vergleichsweise gut ist, währt sie oft nur kurz, da es meist innerhalb eines Behandlungsjahres zur Resistenzentwicklung kommt. Für Patienten mit einer Crizotinib-Resistenz stand bisher keine weitere effektive, zielgerichtete antiproliferative Therapie zur Verfügung. Bisherige Standardtherapie dieser Patienten ist eine Monochemotherapie mit Docetaxel oder

Pemetrexed, welche allerdings das Fortschreiten der Erkrankung nur um wenige Monate verzögert. Diese für Crizotinib-vorbehandelte NSCLC-Patienten fatale Situation ändert sich mit der Zulassung von Ceritinib. Ceritinib ist ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation und ist bei Patienten mit Crizotinib-resistentem ALK-positiven NSCLC sowie der Behandlung von Hirnmetastasen wirksam und besitzt dabei eine vergleichsweise gute Verträglichkeit. Wie in Modul 4 gezeigt, ist Ceritinib den bisherigen Optionen überlegen. Ceritinib wird somit entscheidend dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf dieser schweren Erkrankung zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 und C34)

Das Lungenkarzinom ist das häufigste Karzinom weltweit. Schätzungen für das Jahr 2012 gehen von 1,8 Millionen Neuerkrankungen aus. Insbesondere Männer sind davon betroffen mit 1,2 Millionen Neuerkrankungen weltweit und mit der höchsten geschätzten alterstandartisierten Inzidenzrate in Zentral- und Osteuropa (53,5 Fälle pro 100.000 Einwohner). Die Inzidenzraten bei Frauen sind niedriger und auch die geographische Verteilung ist etwas anders. Die höchsten Inzidenzraten bei Frauen sind in Nordamerika festzustellen (33,8 Fälle pro 100.000 Einwohner) und in Nordeuropa (23,7 Fälle pro 100.000 Einwohner); dies ist vermutlich hauptsächlich auf den bei Frauen gestiegenen Tabakkonsum in diesen Regionen zurückzuführen. Weltweit ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache: Schätzungen gehen davon aus, dass einer von fünf Krebstodesfällen dem Lungenkarzinom zuzuschreiben ist 1,59 Millionen Todesfälle, 19,4% der Gesamtkrebstodesfälle). Die weltweite Mortalität/Inzidenz-Ratio (M/I Ratio = Anzahl der Lungenkrebstodesfälle / Anzahl der Neuerkrankungen) beträgt beim Lungenkarzinom 0,87; die Mortalität entwickelt sich parallel zur Inzidenzrate. Auch in der Westeuropäischen Bevölkerung zeigt sich eine ähnlich hohe Inzidenzrate im Vergleich zur Mortalitätsrate (M/I-Ratio=43/50=0,86) (**Abbildung 5**). Tendenziell wird die Prävalenz des Lungenkarzinoms bei steigender Inzidenz und gleichbleibender oder leicht zunehmender Sterblichkeit daher weltweit ebenso wie in Westeuropa eher leicht ansteigen. (61)

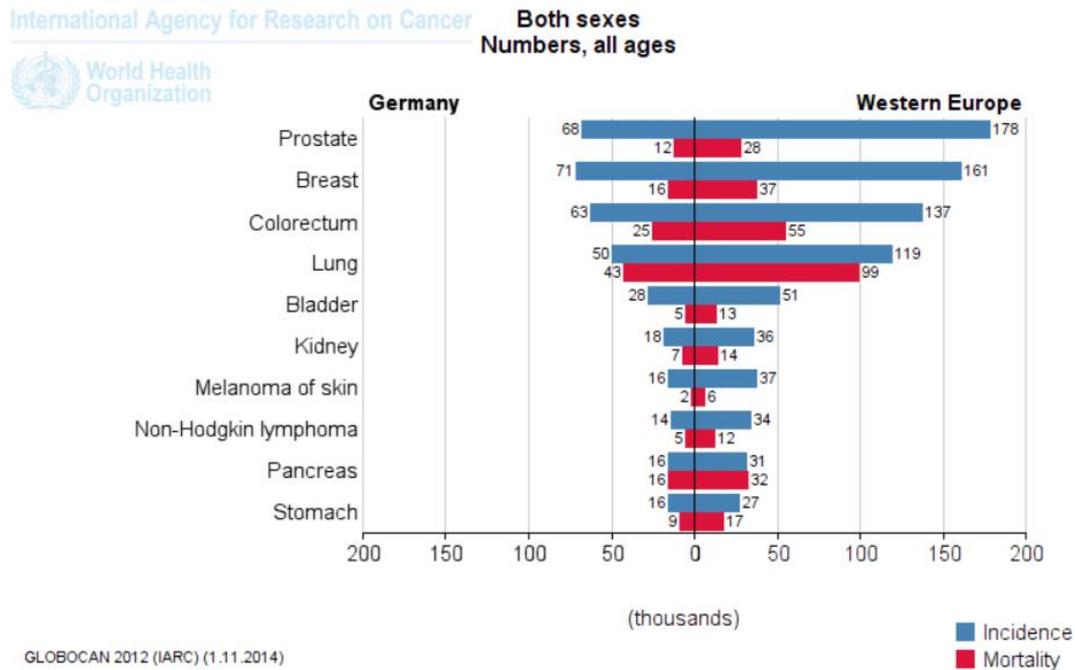


Abbildung 5 Inzidenz- und Mortalitätsraten der zehn häufigsten Karzinome in West-Europa im Vergleich. (Quelle: IARC: Globocan 2012)

In Deutschland erkrankten im Jahr 2010 etwa 17.000 Frauen und 35.000 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge (ICD-10 C33 und C34), ca. 13.600 Frauen und 29.400 Männer verstarben an dieser Erkrankung. Somit ist Lungenkrebs in Deutschland mit einem Anteil von 25% weiterhin mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die dritt häufigste bei Frauen (14%). Die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2014 geht von 36.000 Erkrankungsfällen bei Männern und 19.600 Fällen bei Frauen aus (**Abbildung 6**, (27)). Die 5-Jahres-Prävalenz wird für das Jahr 2010 mit 49.000 Fällen bei Männern und 27.100 Fällen bei Frauen angegeben. Die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 bezeichnet alle Personen, die in 2010 noch leben und innerhalb der letzten 5 Jahre erkrankt sind (27).

	2009		2010		Prognose für 2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	35.500	16.550	35.040	17.030	36.000	19.600
rohe Erkrankungsrate ¹	88,5	39,6	87,4	40,9	90,6	47,6
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	62,6	26,0	60,7	26,5	57,8	29,2
mittleres Erkrankungsalter ³	69	68	70	68		
Sterbefälle	29.158	13.103	29.381	13.627		
rohe Sterberate ¹	72,7	31,4	73,3	32,7		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	50,6	19,3	49,9	19,8		
5-Jahres-Prävalenz	49.200	26.200	49.000	27.100		
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴			14 (12-16)	19 (16-25)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴			16 (14-19)	21 (17-28)		

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

Abbildung 6 Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen von Tumoren der Bronchien und der Lunge für Deutschland, ICD-10 C33 – C34 (Quelle: Robert Koch Institut 2013)

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

Veränderungen hinsichtlich der Epidemiologie des Lungenkarzinoms in Deutschland sind hauptsächlich durch den geschlechtsspezifisch veränderten Tabakkonsum bedingt. Daher entwickeln sich die Morbiditäts- und Mortalitätsraten für Männer und Frauen in Deutschland derzeit eher gegenläufig. Einem Anstieg der Neuerkrankungsrate bei Frauen steht eine Stagnation der Inzidenz bei Männern gegenüber (Abb. 6, rechte Graphik). Ergebnisse des Mikrozensus 2009 zeigen, dass derzeit 27,5% der Deutschen aktiv rauchen; Männer rauchen etwas häufiger als Frauen (30,5% versus 21,5%). (26)

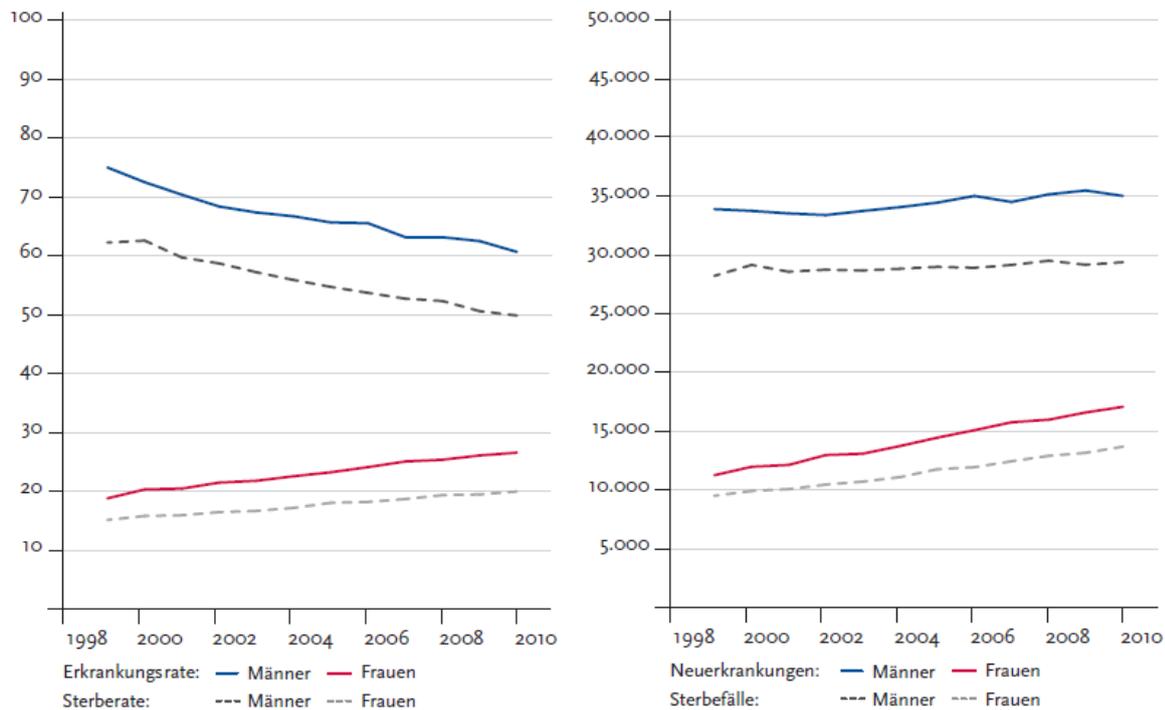


Abb. 6: Entwicklung der Erkrankungsraten und Sterberaten des Lungenkarzinoms (C33 und C34, je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach Europastandard; linke Graphik) und der Inzidenz (absolute Fälle; rechte Graphik) im zeitlichen Verlauf in Deutschland. (Quelle: Robert Koch Institut 2013)

Für die Schätzung der Inzidenzen des Lungenkarzinoms innerhalb der nächsten fünf Jahre wurden die publizierten Daten des Robert-Koch-Instituts herangezogen (27). Es wurden die rohen Erkrankungsdaten pro 100.000 Einwohner für die Jahre 2009, 2010 und die Prognose für 2014, sowie die aktuellen Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes (Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) für die Schätzungen der Jahre 2015 – 2020 zugrunde gelegt (62).

Für Männer wurde eine konstante Inzidenzrate von 90,6 pro 100.000 angenommen (Fortführung der Schätzung des RKI für 2014). Für Frauen wurde von einer weiteren Steigerung der Inzidenzrate ausgegangen; die berichtete Steigerung von 2009 auf 2014 wurde linear auf die Jahre 2015 – 2020 extrapoliert. Für beide geschlechterspezifische Annahmen ist jedoch davon auszugehen, dass diese die wahre Entwicklung der Inzidenzraten eventuell über- oder unterschätzen. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass Patienten mit ALK-positivem NSCLC in der Regel jünger und häufiger Nicht- oder Wenigraucher sind, weshalb unklar ist, ob die Veränderungen der Inzidenzraten beim Lungenkarzinom auch im selben Maße beim ALK-positiven NSCLC eintreten werden.

Hinsichtlich der Entwicklung der Prävalenz wurden die oben beschriebenen Annahmen getroffen. Weiterhin wurde die Entwicklung der geschlechterspezifischen Sterberate, wie sie

im Bericht des Robert-Koch-Instituts für die Jahre 2009 und 2010 angegeben ist linear auf die nachfolgenden Jahre extrapoliert; unter der Annahme einer konstanten linearen Fortführung der Entwicklung der Sterberate steigt diese entsprechend leicht an.

Insgesamt ist für Deutschland mit einem deutlichen Anstieg der Inzidenz und einem leichten Anstieg der Prävalenz, sowie einer Verschiebung der Geschlechterverteilung zu rechnen (**Tabelle 3 E**). Die Annahme hinsichtlich der Entwicklung der Sterberate ist als eher schwach evidenzbasiert zu betrachten, da einzig die Sterberaten der Jahre 2009 und 2010 für die lineare Extrapolation auf die nachfolgenden Jahre zugrunde liegen. Abweichungen der geschätzten Sterberaten für die Jahre 2015 bis 2020 nach oben oder unten sind als wahrscheinlich anzusehen.

Tabelle 3 E Berechnungen der Inzidenz und der Entwicklung der Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33 und C34) basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes Variante 1.

Jahr	Geschlecht	Bevölkerung in 1.000	Neuerkrankungen pro 100.000	Inzidenz (Neuerkrankungen)	Sterberate pro 100.000	Todesfälle	Zunahme der Prävalenz pro Jahr
2015	männlich	39 955	90,6	36 199	76,3	30 486	5 714
	weiblich	41 391	49,2	20 364	39,2	16 225	4 139
	gesamt	81 345		56 564		46 711	9 853
2016	männlich	40 058	90,6	36 293	76,9	30 805	5 488
	weiblich	41 420	50,8	21 041	40,5	16 775	4 266
	gesamt	81 478		57 334		47 580	9 754
2017	männlich	40 126	90,6	36 354	77,5	31 098	5 257
	weiblich	41 428	52,4	21 708	41,8	17 317	4 391
	gesamt	81 554		58 062		48 415	9 648
2018	männlich	40 159	90,6	36 384	78,1	31 364	5 020
	weiblich	41 413	54	22 363	43,1	17 849	4 514
	gesamt	81 573		58 747		49 213	9 534
2019	männlich	40 158	90,6	36 383	78,7	31 604	4 779
	weiblich	41 375	55,6	23 005	44,4	18 371	4 634
	gesamt	81 533		59 388		49 975	9 413
2020	männlich	40 125	90,6	36 353	79,3	31 819	4 534
	weiblich	41 309	57,2	23 629	45,7	18 878	4 751
	gesamt	81 434		59 982		50 697	9 285

Die Anzahl der Neuerkrankungen und die Anzahl der Todesfälle sind auf ganze Zahlen gerundet. Abweichungen in den Summen von +/- 1 sind rundungsbedingt.

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Sterblichkeit, würde die Prävalenz des Lungenkarzinoms mit zunehmender Inzidenz ebenfalls zunehmen, wobei es zu einer leichten Abnahme der Prävalenz bei Männern und zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenz bei Frauen kommen könnte. Das RKI berichtete für die Jahre 2009 und 2010 die geschlechterspezifischen 5-Jahres-Prävalenzen. **Tabelle 3 F** stellt die Entwicklung der geschlechtsspezifischen 5-Jahres-Prävalenz bis 2019 unter der Annahme einer konstanten, linearen Steigung dar. Demographische Bevölkerungsentwicklungen wurden bei dieser Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz nicht berücksichtigt.

Tabelle 3 F Schätzung der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33 und C34) basierend auf Daten des Robert-Koch-Instituts.

Jahr	5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms		
	Männer	Frauen	Gesamt
2009	49.200	26.200	75.400
2010	49.000	27.100	76.100
2015	48.000	31.600	79.600
2016	47.800	32.500	80.300
2017	47.600	33.400	81.000
2018	47.400	34.300	81.700
2019	47.200	35.200	82.400
2020	47.000	36.100	83.100

Eigene Berechnungen sind kursiv gedruckt.

Ceritinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem nicht-kleinzelligem ALK-positivem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium IIIB oder IV), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. Im folgenden Abschnitt werden die verfügbaren epidemiologischen Daten zur Tumorhistologie und Molekularhistologie, sowie Daten zur Stadieneinteilung zusammenfassend dargestellt, um die Zielgruppe der Patienten, die für eine Behandlung mit Ceritinib in Frage kommen, in Abschnitt 3.2.4 näher quantitativ eingrenzen zu können.

Anteil des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Im Rahmen des „Lung Cancer Staging Project“ der IASLC wurden in den Jahren 1999 bis 2010 Daten zu 94.684 Lungenkarzinom-Fällen erhoben. Der Anteil des NSCLC (Adenokarzinom, Großzelliges Karzinom und Plattenepithelkarzinom umfassend) betrug 70,1% ((63), **Abbildung 7**).

IASLC Lung Cancer Retrospective Staging Data for 8th Ed TNM Proposals
Diagnosed from 1999 through 2010

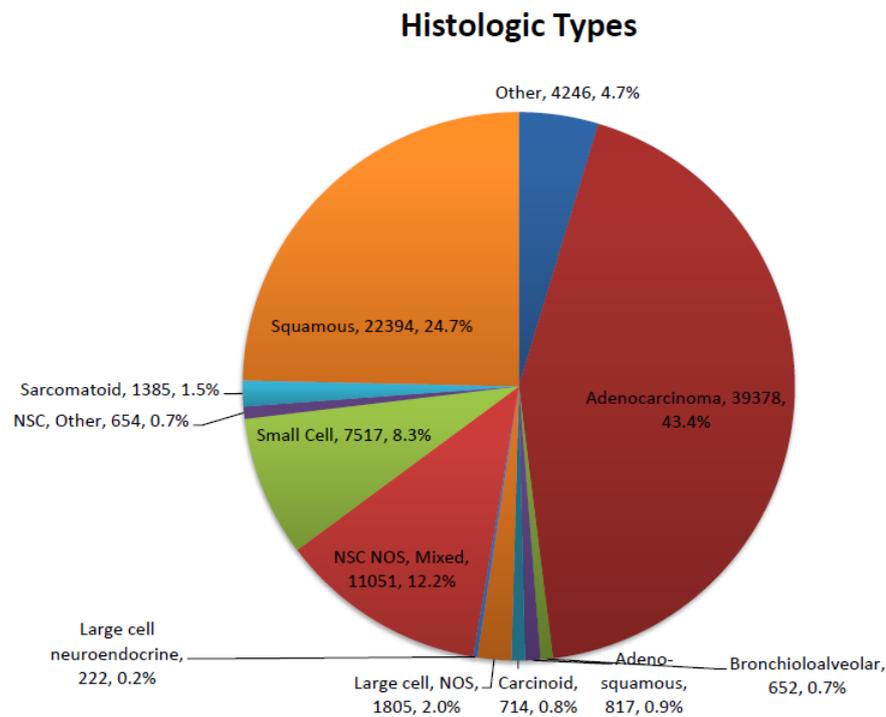


Abbildung 7 Verteilung der Tumorhistologie des Lungenkarzinoms im Rahmen des „Lung Cancer Staging Projects“ der International Association for the Study of Lung Cancer (Quelle IASLC 2013)

Zur Erhebung des NSCLC-Anteils bei Lungenkarzinom-Patienten in Deutschland wurden alle verfügbaren deutschen Krebsregisterdaten nach der Fragestellung hinsichtlich des Anteils des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms an allen Lungenkarzinomfällen durchsucht. Alle Daten der jeweils aktuellsten Berichte, die Informationen zur Tumorhistologie beinhalteten, werden in **Tabelle 3 G** **Anteil des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms an allen berichteten Fällen in ausgewählten deutschen Krebsregisterdaten.** zusammengefasst. Die Anteile des NSCLC umfassen Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und Großzellige Karzinome. Die berichteten prozentualen Anteile liegen zwischen 55,7% und 75,1%. Der prozentuale Anteil des NSCLC an allen berichteten 26.717 Fällen liegt bei 60,2%. Es ist davon auszugehen, dass der wahre prozentuale Anteil des NSCLC an allen Lungenkarzinom-Fällen unterschätzt wird, da in jedem Bericht ein Anteil von etwa 10% an nicht eindeutig klassifizierbaren Lungenkarzinomen genannt wird, der jedoch nicht in den berechneten Anteil an NSCLC-Fällen eingeht. Dies könnte auch die Differenz zum in der aktuellen Literatur gefundenen Anteil von 85% NSCLC an allen Lungenkarzinomen erklären (1).

Tabelle 3 G Anteil des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms an allen berichteten Fällen in ausgewählten deutschen Krebsregisterdaten.

Quelle	Datenjahr	Lungenkarzinom (Fallzahl n)	NSCLC (Fallzahl n)	NSCLC (Anteil %)
Krebsregister Baden-Württemberg	2009	1.976	1.484	75,10
Krebsregister Hessen	2010	2.241	1.525	68,05
Krebsregister Nordrhein-Westfalen	2011	14.174	7.900	55,74
Krebsregister Rheinland-Pfalz	2010	1.793	1.279	71,33
Krebsregister Niedersachsen	2011	4.831	2.697	55,83
Krebsregister Schleswig-Holstein	2009-2007	1.702	1.194	70,15
Gesamt		26.717	16.079	60,18

Anteil der ALK-positiven NSCLC

Der Anteil an ALK-positiven NSCLC ist in der Literatur im Rahmen von klinischen Studien bereits häufig beschrieben, in Übersichtsarbeiten und Leitlinien dargestellt worden und wird mit 2%-7% angegeben (5, 18). Ein Unterschied der Häufigkeit bei Kaukasiern versus Asiaten ist nicht bekannt (5).

Anteil des UICC-Status IIIB und IV an allen Lungenkarzinomfällen

Die verfügbaren deutschen Krebsregisterdaten wurden hinsichtlich von Angaben zum UICC-Stadium des Lungenkarzinoms überprüft. Die diesbezüglich verfügbaren aktuellsten Daten werden in **Tabelle 3 H** dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass die wahren Werte des Anteils an UICC-Stadien IIIB und IV unterschätzt werden, da in allen Berichten ein relativ hoher Anteil Patienten mit unbekanntem UICC-Stadium (ca. 20%) berichtet wird, der nicht in die nachfolgenden Prozentwerte der UICC-Stadien mit einberechnet wurde.

Tabelle 3 H Verteilung der UICC-Stadien IIIB und IV gemäß den Angaben in aktuellen Krebsregisterdaten in Anzahl (n) und Prozent (%).

Quelle	Datenjahr	Lungenkarzinom (Fallzahl n)	UICC-Stadium IIIB (n)	UICC-Stadium IIIB (%)	UICC-Stadium IV (n)	UICC-Stadium IV (%)
Krebsregister Bayern (64)	2009-2010	10.090	k.A.	k.A.	k.A.	47%*
Krebsregister Baden-Württemberg (65)	2009	1.976	218	11,03%	921	46,61%
Krebsregister Hamburg (66)	2007-2009	3.697	k.A.	k.A.	1.758	48%
Krebsregister Schleswig-	2009-2011	1.699	k.A.	k.A.	713	41,97%

Holstein (67)						
Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (68)	2007-2008	10.185,5**	k.A.	k.A.	k.A.	38%*
<i>*aus graphischer Darstellung ermittelt; **Durchschnitt pro Jahr; k.A.=keine Angabe.</i>						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ceritinib (ZYKADIA®)	142 - 668	118 - 554

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Ceritinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), die mit

Crizotinib vorbehandelt wurden. Im Folgenden soll die Zielpopulation von Ceritinib ermittelt werden. Unter Bezugnahme auf die in Kapitel 3.2.3. dargestellten epidemiologischen Daten wird im Folgenden die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation kalkuliert.

Für das Jahr 2015 wird, gemäß der Daten in **Tabelle 3 F** von 48.000 männlichen Patienten und 31.600 weiblichen Patienten, die am Lungenkarzinom erkrankt sind, ausgegangen (n=79.600). Die 5-Jahres-Prävalenz umfasst dabei alle in 2015 lebenden Patienten, die innerhalb der letzten 5 Jahre am Lungenkarzinom erkrankt sind.

Den Berechnungen liegen folgende Daten und Annahmen zugrunde:

1. Gemäß den verfügbaren deutschen Krebsregisterdaten beträgt der Anteil des NSCLC am Lungenkarzinom für Deutschland zwischen 55,7% (Krebsregister Nordrhein-Westfalen) und 75,1% (Krebsregister Baden-Württemberg) aller berichteten Fälle (**Tabelle 3 G**). Tendenziell ist für diesen Anteil (wie oben berichtet) von einer Unterschätzung auszugehen.
2. Gemäß den verfügbaren Registerdaten beträgt der Anteil von Patienten im Stadium IIIB 11,03% (Krebsregister Baden-Württemberg) und der Anteil von Patienten im Stadium IV 44% (Ungewichtete Schätzung aus gepoolten Daten aus Bayern, Baden-Württemberg, Hamburg, Schleswig-Holstein, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Die Bildung eines gewichteten Durchschnitts war auf Grund der teilweise nicht verfügbaren Informationen nicht möglich.)
3. Es wird ein Anteil von ALK-positiven Fällen von 2-7% stadienunabhängig an allen NSCLC angenommen (5). Diese Spannweite soll die bestehende Unsicherheit der Prävalenz der ALK-Mutation in Deutschland abbilden. Daten bezogen auf die westeuropäische Population lassen darauf schließen, dass die Prävalenz bei etwa 5,6% liegen könnte (69).
4. Studiendaten eines unselektierten Patientenpools mit NSCLC im Stadium IIIB und IV weisen einen Anteil von 29% NSCLC-Patienten in der Zweitlinientherapie aus (70). Es wird angenommen, dass dieser Anteil die Versorgungsrealität des Prävalenzpools von Patienten mit ALK-positivem NSCLC abbildet. Weiterhin wird angenommen, dass alle Patienten in der Zweitlinientherapie Crizotinib erhalten, da aufgrund der Überlegenheit von Crizotinib Docetaxel und Pemetrexed in die dritte Therapielinie verdrängt werden.

Den oben genannten Angaben zufolge wird zunächst eine Spannweite für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC berechnet:

- Oberer Grenzwert:

Aus den Annahmen (1), (2), (3) und (4) ergeben sich:

79.600 Patienten mit Lungenkarzinom *0,751 (Anteil NSCLC) *[0,1103 (Anteil Stadium IIIB) +0,44 (Stadium IV)] *0,07 (Anteil ALK-Mutation) *0,29 (Anteil Zweitlinientherapie) =

668 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC in der Zweitlinientherapie mit Crizotinib

- Unterer Grenzwert:

Aus den Annahmen (1), (2), (3) und (4) ergeben sich:

79.600 Patienten mit Lungenkarzinom *0,557 (Anteil NSCLC) *[0,1103 (Anteil Stadium IIIB) +0,44 (Stadium IV)] *0,02 (Anteil ALK-Mutation) *0,29 (Anteil Zweitlinientherapie) =

142 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC in der Zweitlinientherapie mit Crizotinib

Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes weist für das Jahr 2013 8.890.100 vollversicherte Personen in der PKV und 52.433.909 vollversicherte Personen in der GKV aus, daraus ergeben sich anteilig 17% PKV-Versicherte und 83% GKV-Versicherte. Demensprechend ist von einer Gesamtspanne von 118 – 554 GKV-Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC und Crizotinib-Vorbehandlung auszugehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ceritinib (ZYKADIA®)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	Beträchtlich	95 - 448
Ceritinib (ZYKADIA®)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen	Beträchtlich	22 - 106

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten mit einem Crizotinib-vorbehandeltem ALK-positiven NSCLC liegt entsprechend den oben dargestellten Berechnungen bei 118 – 554.

Für die Schätzung des Anteils der Patienten mit Crizotinib-vorbehandelten NSCLC-Patienten, die für eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommen sowie des Anteils von Patienten, die BSC erhalten, muss ebenfalls auf Studiendaten als beste verfügbare Evidenz zurückgegriffen werden. Ou et al. berichten, dass 37 von 194 Patienten unter Progression nach Crizotinib-Therapie nicht mehr einer weiteren systemischen antiproliferativen Therapie zugeführt wurden (25). Es wird angenommen, dass der Anteil 19,1% von Patienten mit BSC behandelt wird. Im Umkehrschluss erhalten 80,9% der Patienten nach Zweitlinientherapie eine weitere systemische Therapie.

Daraus ergibt sich eine Spanne von 95 – 448 Crizotinib vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen. Sowie eine Spanne von 22 – 106 Patienten, für die BSC in Frage kommt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Bearbeitung der Abschnitte 3.2.1 -3.2.5 wurden verschiedene Recherchen durchgeführt. Die Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation, zum therapeutischen Bedarf wurden folgenden öffentlichen und allgemein anerkannten Quellen entnommen:

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

Zu gezielten Fragestellungen erfolgte eine Literaturrecherche über entsprechende Schlagwörter in der internetbasierten Datenbank Medline auf der Suchplattform www.pubmed.gov. Auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde nach aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert. Zudem wurde Literatur hinzugezogen, die dem pharmazeutischen Unternehmer zu den Fragestellungen bekannt war. In der Regel wurde Volltextliteratur herangezogen. Weiterhin wurde Lehrbuchwissen verwendet.

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten erfolgte zusätzlich eine Handsuche über das Internet auf den Seiten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., der Krebsregister der Länder, der Deutsche Krebsgesellschaft und des Deutschen Krebsforschungszentrums.

Zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 wurden die Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten sowie der PKV-Versicherten aus dem Jahr 2013 verwendet, die als öffentliche Statistik auf den Seiten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zugänglich ist:

- GKV-Statistik:

https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=12678061&nummer=254&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=8390532

- PKV-Statistik:

https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=12678061&nummer=682&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=37115970

Auf die Verwendung der vorgegebenen Quelle: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf wurde verzichtet, da die aktuellsten Daten zum Anteil der GKV-Versicherten aus dem Jahr 2013 heran gezogen werden sollten.

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. Innere Medizin: Herold, Gerd; 2013.
2. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4247-53.
3. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115(8):1723-33.
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.
5. 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. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(6):828-60.
6. Goeckjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
7. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. 2004.
8. Carbone P.P. FJK, Feinstein A.R., Higgins G.A., Salawry O.S. Lung cancer: perspectives and prospects. *Annals of internal medicine*. 1970;73(6):1003-24.
9. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes:

ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.

10. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e121S-41S.
11. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman D, Kazerooni E, et al. Lung cancer screening. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2012;10(2):240-65.
12. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e78S-92S.
13. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2014;160(5):330-8.
14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55.
15. Wittekind C BJ. TNM-System 2010 Änderungen in der neuen 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Onkologe. 2010;16(175 - 180).
16. 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. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(8):706-14.
17. 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. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(7):593-602.
18. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
19. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2015. 2015.
20. Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®). Modul 4 A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lym-phom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2012 [updated 07.11.2012]. Available from: www.g-ba.de.
21. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine. 2013;368(25):2385-94.
22. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. Journal of

clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(10):2095-103.

23. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1589-97.

24. Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2013;14(6):636-43.

25. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(2):415-22.

26. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen. [Internet]. 2014 [cited 19.09.2014]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html>.

27. Institut RK. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013 [cited 18.09.2014]. [cited 18.09.2014]. Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?blob=publicationFile>.

28. Tumorstatistik: Basisstatistiken C33, C34: Nicht-kleinzell. BC [Internet]. 2014 [cited 02.10.2014]. Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf.

29. Tumorstatistik: Überleben C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. [Internet]. 2014 [cited 02.10.2014]. Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf.

30. Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, et al. EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(20):4938-45.

31. Koh Y, Kim DW, Kim TM, Lee SH, Jeon YK, Chung DH, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: suggestion for an effective screening strategy for these tumors. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(5):905-12.

32. Takeda M, Okamoto I, Sakai K, Kawakami H, Nishio K, Nakagawa K. Clinical outcome for EML4-ALK-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(11):2931-6.

33. Kawano Y, Ohyanagi F, Yanagitani N, Kudo K, Horiike A, Tanimoto A, et al. Pemetrexed and cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Japanese patients: phase II study. *Anticancer research*. 2013;33(8):3327-33.

34. Lee JK, Park HS, Kim DW, Kulig K, Kim TM, Lee SH, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118(14):3579-86.

35. Morodomi Y, Takenoyama M, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Toyokawa G, et al. Non-small cell lung cancer patients with EML4-ALK fusion gene are insensitive to cytotoxic chemotherapy. *Anticancer research*. 2014;34(7):3825-30.
36. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(18):1693-703.
37. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):1004-12.
38. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):1011-9.
39. Nguyen KS, Neal JW, Wakelee H. Review of the current targeted therapies for non-small-cell lung cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(4):576-87.
40. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Science translational medicine*. 2012;4(120):120ra17.
41. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(12):2354-62.
42. Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(9):1474-80.
43. Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M, et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(1):59-66.
44. Gril B, Evans L, Palmieri D, Steeg PS. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies. *European journal of cancer*. 2010;46(7):1204-10.
45. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Archives of neurology*. 1988;45(7):741-4.
46. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(6):716-22.
47. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(4):419-25.
48. Dai H, Chen Y, Elmquist WF. Distribution of the novel antifolate pemetrexed to the brain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;315(1):222-9.
49. ten Tije AJ, Loos WJ, Zhao M, Baker SD, Enting RH, van der Meulen H, et al. Limited cerebrospinal fluid penetration of docetaxel. *Anti-cancer drugs*. 2004;15(7):715-8.

50. Sorensen JB. Pharmacokinetic evaluation of pemetrexed. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2011;7(7):919-28.
51. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22(11):2466-70.
52. Zhu W, Roe OD, Wu C, Li W, Guo R, Gu Y, et al. Activity of pemetrexed-based regimen as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with asymptomatic inoperable brain metastasis: a retrospective study. Journal of chemotherapy. 2015:1973947815Y0000000005.
53. Bailon O, Chouahnia K, Augier A, Bouillet T, Billot S, Coman I, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. Neuro-oncology. 2012;14(4):491-5.
54. Bearz A, Garassino I, Tiseo M, Caffo O, Soto-Parra H, Boccalon M, et al. Activity of Pemetrexed on brain metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. Lung cancer. 2010;68(2):264-8.
55. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(15):e443-5.
56. Marsilje TH, Pei W, Chen B, Lu W, Uno T, Jin Y, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulf onyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. Journal of medicinal chemistry. 2013;56(14):5675-90.
57. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. Cancer discovery. 2014;4(6):662-73.
58. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2014;370(26):2537-9.
59. Novartis. Fachinformation Zykadia. 2015.
60. Shaw AMRT, D.S.W.; Felip, E.; Chow, L.Q.; Camidge, D.R.; Vansteenkiste, J.F.; Sharma, S. ; De Pas, T.; Riely, G.J.; Solomon, B.; Wolf, J.; Thomas, M.; Schuler, M.; Liu, G.; Santoro, A.; Geraldès, M.; Borjal, A.L.; Yovine, A.; Kim, D. . Evaluation of Ceritinib-treated Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Rearranged (ALK+) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Brain Metastases in the ASCEND-1 Study. Annals of Oncology 2014;25(Suppl_4):iv426-iv70. 10.1093/annonc/mdu349.
61. Globocan 2012: estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2012 [cited 01.11.2014]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
62. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. [Internet]. 2015 [cited 14.05.2015]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvor-ausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
63. IASLC. IASLC Retrospective Database Overview 2013.

64. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. Jahresbericht 2012 des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern. Krebs in Bayern in den Jahren 2009 und 2010. 2012.
65. Epidemiologisches Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg Jahresbericht 2009. 2012.
66. Krebsregister H. Hamburger Krebsdokumentation 2007-2009. Hamburgisches Krebsregister. 2012.
67. Institut für Krebs epidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein. Band 10 Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. 2014.
68. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2007-2008 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht. . 2012.
69. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(16):5216-23.
70. Clarey J, Kao SC, Clarke SJ, Vardy J. The eligibility of advanced non-small-cell lung cancer patients for targeted therapy clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(5):1229-33.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ceritinib (Zykadia®)	Patienten mit fortgeschrittenem, Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC	Kontinuierliche, orale Applikation von 750 mg/ Tag (5 Kapseln).	365	1
Pemetrexed (Alimta®)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	500mg/m ² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.	17	1
Docetaxel (Taxotere®)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	75mg/m ² KOF als einstündige Infusion alle 3Wochen.	17	1
Best Supportive Care	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen	kontinuierlich	kontinuierlich	kontinuierlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

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

Tabelle 3-3 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ceritinib und der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed und Docetaxel für die entsprechenden Patientensubgruppen der Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven, Crizotinib-vorbehandelten NSCLC aus.

Die Zielpopulation ergibt sich einerseits aus der Zulassung von Ceritinib und andererseits aus Leitlinienangaben der S3-Leitlinie zur Behandlung des Lungenkarzinoms (1) sowie der Leitlinie zur Behandlung des metastasierten NSCLC (2). Demnach wird bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) und einer Progression nach Erstlinientherapie die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zur erneuten Progression oder dem Auftreten von Toxizitäten empfohlen. Zugelassen für die Zweitlinientherapie des NSCLC sind derzeit Crizotinib, Docetaxel, Pemetrexed und Erlotinib, wobei ALK-positive Tumore in der Regel EGFR-negativ sind, so dass eine Therapie mit EGFR-TKI nicht in Frage kommt. Bei Patienten, die unter einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann bei gutem Allgemeinzustand eine Drittlinientherapie erfolgen.

Unter der Annahme, dass nahezu alle Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC (insbesondere Adenokarzinome, großzellige Karzinome und Plattenepithelkarzinome bei Nichtrauchern) leitliniengemäß auf das Vorliegen einer ALK-Mutation getestet werden (1, 3) und die ALK-positiven Patienten nach Versagen der platinbasierten Kombinationschemotherapie in der Erstlinientherapie zunächst einer Zweitlinientherapie mit Crizotinib zugeführt werden, kommen gemäß der aktuellen Behandlungsleitlinien und nach Festlegung des G-BA Pemetrexed und Docetaxel für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) grundsätzlich in weiteren Therapielinien in Frage. Gemäß dem Ergebnis des Beratungsgesprächs beim G-BA ist für Crizotinib-vorbehandelte Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen, was entsprechend den Angaben in aktuellen Leitlinien insbesondere für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 3 und 4 zutrifft (1, 2). Es ist anzumerken, dass in den Fachinformationen zu Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel keine explizite Einschränkung der Anwendung auf Personen mit einem ECOG-Performance-Status von 0-2 genannt ist.

Weiterhin soll darauf hingewiesen werden, dass Crizotinib zwischenzeitlich eine Überlegenheit gegenüber anderer systemischer Chemotherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten gezeigt hat (4). Dennoch wird Novartis die im Beratungsgespräch festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Darstellung des Zusatznutzens von Ceritinib heranziehen.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und den daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden den entsprechenden Fachinformationen zu Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel entnommen. So wird Ceritinib einmal täglich oral verabreicht solange ein klinischer Nutzen für den Patienten besteht (5). Pemetrexed und Docetaxel werden als intravasale Infusion am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus bis zur Tumorprogression oder dem Auftreten von nichttolerablen Toxizitäten appliziert (6, 7).

Hinsichtlich der BSC-Leistungen wird aufgrund des Mangels an verfügbaren Informationen ein kontinuierlicher Behandlungsmodus angesetzt. Es wird angenommen, dass mindestens einmal täglich bis zum Tod Leistungen anfallen. Gemäß §37b (1) SGB-V haben „Versicherte mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei einer zugleich begrenzten Lebenserwartung, die eine besonders aufwändige Versorgung benötigen, ... Anspruch auf spezialisierte ambulante Palliativversorgung.“ Bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC und Crizotinib-Vorbehandlung, die nicht mehr für eine weitere systemische antiproliferative Therapie geeignet sind, handelt es sich insbesondere um Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4. Gemäß Definition des ECOG-PS sind diese weitgehend oder völlig unfähig sich selbst zu versorgen und benötigen eine kontinuierliche Pflege. Sie sind zu mehr als 50% bis 100% bettlägerig. Daher kommt für diese Zielpopulation eine spezialisierte ambulante palliative Versorgung (SAPV) in Frage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ceritinib (Zykadia®)	Patienten mit fortgeschrittenem, Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC	Kontinuierliche, orale Applikation von 750 mg/ Tag (5 Kapseln).	365
Pemetrexed (Alimta®)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	500mg/m ² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.	17
Docetaxel (Taxotere®)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	75mg/m ² KOF als einstündige Infusion alle 3Wochen.	17
Best Supportive Care	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen	kontinuierlich	365
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben

Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ceritinib (ZYKADIA [®] , Novartis)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC	365	5 Kapseln	k.A. zur DDD (1825 Kapseln)
Pemetrexed (Alimta [®] , Lilly)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	17	500mg/m ² KOF	380 DDD (34 Durchstechflaschen)
Docetaxel (Docetaxel Hospira, Hospira)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	17	75mg/m ² KOF	381 DDD (17 Durchstechflaschen)
Best Supportive Care	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine	365	1 x täglich	365 Tage / Patient

	Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen			
--	--	--	--	--

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungs-Angaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und pro Patient.

Die Festlegung der definierten Tagesdosis (defined daily dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen ATC/DDD Klassifikation entnommen. Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

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

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

Gemäß dem Mikrozensus 2013 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland bei Männern 84,3 kg bzw. bei Frauen 68,4 kg. Die gewichtete mittlere Körpergröße in Deutschland über alle Altersgruppen und über 18 Jahren beträgt bei Männern 1,78 m und bei Frauen 1,65 m. Auf Basis dieser durchschnittlichen Werte ergibt sich für Männer eine Körperoberfläche von 2,0249 m² und für Frauen 1,7536 m². (8, 9)

Die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2014 geht von 36.000 Erkrankungsfällen bei Männern und 19.600 Fällen bei Frauen aus (Abb. 5; (10). Auf Basis dieser Patientenverteilung kann die durchschnittliche Körperoberfläche aus den Angaben des RKI wie folgt kalkuliert werden:

$$\text{Durchschnittliche Körperoberfläche in der NSCLC-Population} = 2,0249 \text{ m}^2 * 36.000 / (36.000 + 19.600) + 1,7536 \text{ m}^2 * 19.600 / (36.000 + 19.600) = 1,9293 \text{ m}^2$$

- Ceritinib

Für Ceritinib wurde bislang kein offizieller DDD-Wert festgesetzt. Entsprechend der SmPC von Ceritinib wurde eine tägliche Dosis von 5 Kapseln à 150 mg für die Berechnung des Therapieverbrauchs angenommen. Dadurch ergibt sich eine Tagesdosis von 750 mg. Die Tagesdosis von Ceritinib wird an 365 Tagen pro Jahr verabreicht. Der prognostizierte Therapieverbrauch für Ceritinib beträgt daher 1.825 Kapseln à 150 mg pro Patient und pro Jahr.

- Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Pemetrexed 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in einem 21-tägigen Behandlungszyklus.

Pro Behandlungstag ergeben sich somit $500 \text{ mg/m}^2 * 1,9293 \text{ m}^2 \text{ KOF} = 964,65 \text{ mg}$.

Bei Pemetrexed handelt es sich um Durchstechflaschen à 500 mg. Dementsprechend werden pro Behandlungszyklus 2 Packungen à 500 mg Pemetrexed benötigt (2 Durchstechflaschen).

Die Patienten werden in einem 21-tägigen Behandlungszyklus an 17 Tagen pro Jahr mit Pemetrexed behandelt. Dies ergibt pro Patient einen Jahresdurchschnittsverbrauch von:

2 Packungen à 500 mg Pemetrexed (2 Durchstechflaschen) * 17 Behandlungstage = 34 Packungen (34 Durchstechflaschen).

Für Pemetrexed wurden vom WIdO 43 mg DDD ermittelt (11). Dadurch ergeben sich insgesamt $964,65 \text{ mg pro Behandlungstag} * 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 43 \text{ mg DDD} = 381,37 \text{ DDD}$.

- Docetaxel

Gemäß der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in einem 21-tägigen Behandlungszyklus.

Pro Behandlungstag ergeben sich somit $75 \text{ mg/m}^2 * 1,9293 \text{ m}^2 \text{ KOF} = 144,70 \text{ mg}$.

Bei Docetaxel handelt es sich um Durchstechflaschen à 160 mg. Dadurch wird pro Behandlungszyklus 1 Packung à 160 mg Docetaxel benötigt (1 Durchstechflasche).

Gemäß dem 21-tägigen Behandlungszyklus werden Patienten insgesamt an 17 Tagen pro Jahr behandelt. Dies ergibt pro Patient einen Jahresdurchschnittsverbrauch von:

1 Packung 160 mg Docetaxel (1 Durchstechflasche) * 17 Behandlungstage = 17 Packungen (17 Durchstechflaschen).

Für Docetaxel wurden vom WIdO 6,43 mg DDD ermittelt (11). Dadurch ergeben sich insgesamt $144,70 \text{ mg pro Behandlungstag} * 17 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 6,43 \text{ mg DDD} = 382,57 \text{ DDD}$.

- Best Supportive Care

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

Tabelle 3 I Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke in mg je Kapsel	Verbrauch einmalige Dosis in mg	Aufgerundeter Verbrauch an Tabletten je Behandlungstag	Behandlungstage je Patientin je Jahr	Verbrauch an Kapseln im Jahr
Ceritinib (ZYKADIA®)	150	150	5	365	1.825

Tabelle 3 J Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien. Für BSC erfolgt keine Angabe, da der Verbrauch nicht näher eingegrenzt werden konnte.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke in mg je Flasche	Dosierung in mg je 1 m ² Körperoberfläche (KOF)	Verbrauch einmalige Dosis in mg bei KOF 1,9293 m ²	Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen je Behandlungstag	Behandlungstage je Patientin je Jahr	Verbrauch an Flaschen im Jahr
Pemetrexed (Alimta®, Lilly Deutschland GmbH)	500	500	964,65	2	17	34
Docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)	160	75	144,70	1	17	17

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben.

Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ceritinib (ZYKADIA [®] , Novartis Pharma GmbH)	9.023,40 €/Packung (150 Kapseln à 150 mg)	8.509,57 € (1,77 € ¹ , 512,05 € ²)
Pemetrexed (ALIMTA [®] , Lilly Deutschland GmbH)	2.533,24 €	2.077,31 € (1,77 € ¹ , 141,40 € ² , 312,76 € ³)
Docetaxel (TAXOTERE [®] , Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)	1.260,71 €	1.173,39 € (1,77 € ¹ , 85,55 € ²)
Best Supportive Care	Tagessatz vollständige Versorgung SAPV: 225,00 EUR ⁴	225,00
¹ Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V, Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 ² Rabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V ³ Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V ⁴ KV Nordrhein: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf (12)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Bei der Ermittlung der Kosten wurden folgende gesetzliche Rabatte auf den Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

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

Der Apothekenabgabepreis von ZYKADIA[®] bei einer Packungsgröße von 150 Kapseln und einer Wirkstärke von 150 mg pro Kapsel beträgt 9.023,40 € (inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug

der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V, §130a Abs. 1 und 1a SGB V, Preismoratoriumsrabatt nach §130a Abs. 3a SGB V und Generika-Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V ergibt sich ein Packungspreis für ZYKADIA[®] von 8.509,57 € für die GKV.

Der Apothekenabgabepreis für ALIMTA[®] mit der Wirkstärke 500 mg beträgt gemäß Lauer-Taxe mit Stand 01.05.2015 derzeit 2.533,24 € (inklusive 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V, §130a Abs. 1 und 1a SGB V, Preismoratoriumsrabatt nach §130a Abs. 3a SGB V und Generika-Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V ergibt sich ein Packungspreis für ALIMTA[®] von 2.077,31 € für die GKV.

Der Apothekenabgabepreis für TAXOTERE[®] mit der Wirkstärke 160 mg beträgt gemäß Lauer-Taxe mit Stand 01.05.2015 derzeit 1.260,71 € (inklusive 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V, §130a Abs. 1 und 1a SGB V, Preismoratoriumsrabatt nach §130a Abs. 3a SGB V und Generika-Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V ergibt sich ein Packungspreis für TAXOTERE[®] von 1.173,39 € für die GKV.

Für das Anwendungsgebiet der Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC wurde im Rahmen der Beratung gemäß §8 AM-NutzenV durch den G-BA festgestellt, dass für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4 und 3 sein), Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt. Als BSC wird gemäß der Einschätzung des G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. (13)

Für Deutschland liegen keine empirischen Daten vor, die die Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC mit BSC quantifizieren. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft liefert einen Einblick, welche palliativmedizinischen Behandlungen beim Lungenkarzinom angezeigt sind (1).

Grundsätzlich wird unter Palliativmedizin verstanden, die Lebensqualität von Patienten und ihren Familien zu verbessern, die mit den Problemen von lebensbedrohlichen Erkrankungen konfrontiert sind. Heilung oder Verlängerung der Überlebenszeit sind keine primären Therapieziele. Die Palliativmedizin verfolgt eher einen präventiven Ansatz und versucht durch eine frühzeitige Diagnose, eine sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie von anderen körperlichen, psychosozialen Beschwerden das Leid des Patienten zu lindern. Daher ist die palliative Therapie hoch individuell und eine Kostenschätzung der BSC nur pauschal möglich. Grundsätzlich ist jedoch davon auszugehen, dass ein vergleichsweise hoher Versorgungsaufwand gegeben ist, da es sich um Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4 handelt, die mindestens zu 50% bettlägerig sind und weitestgehend oder völlig unfähig sich selbst zu versorgen. Daher wurde der Tagessatz der vollständigen speziellen ambulanten palliativen Versorgung (SAPV) gemäß §37b SGB V mit 225,00 EUR der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein beispielhaft angesetzt (12). Dieser Tagessatz beinhaltet nicht die Arzneimittelkosten, soll jedoch aufgrund der geringen Datenlage zum

patientenindividuellen Leistungsumfang der BSC als Kostenschätzer dienen. Grundsätzlich käme für diese Patientenpopulation auch die stationäre Hospizversorgung in Frage; es ist anzunehmen, dass die Kosten der ambulanten Versorgung vergleichbar oder niedriger zu den Kosten der stationären Versorgung ausfallen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ceritinib	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei	1-mal pro Quartal	4

		Probeneinsendungen, je kurativ-ambulantem Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32		
		GOT (ALT)	1-mal pro Monat	12
		GPT (AST)	1-mal pro Monat	12
		Gesamtbilirubin	1-mal pro Monat	12
		Glukose	1-mal pro Monat	12
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung)	1-mal pro Quartal	4
Pemetrexed	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1-mal pro Quartal	4
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	1-mal pro Quartal	4
		Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510	1-mal pro Quartal	4

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

			zyklus	
		AP	1-mal pro Behandlungs- zyklus	17
		Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4mg Dexamethason.	3-mal pro Behandlungs- zyklus	51
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1000 Mikrogramm). Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden.		365
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.		7
Docetaxel	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	1-mal pro Quartal	4
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	1-mal pro Quartal	4
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder	1-mal pro Quartal	4

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

		Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulantem Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32		
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		GOT (ALT)	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		GPT (AST)	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Gesamtbilirubin	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		AP	1-mal pro Behandlungszyklus	17
		Orales Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z. B. 8mg zweimal täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel.	3-mal pro Behandlungszyklus	51
Best Supportive Care	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-7 angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden gemäß den in den Fachinformationen zu Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel angegebenen Informationen zur Anwendung der Arzneimittel aufgelistet. Berücksichtigt wurden dabei die Informationen zur Anwendung des entsprechenden Arzneimittels, ggf. anzuwendender Begleitmedikation und weiteren durchzuführenden regelmäßigen Untersuchungen, wie z.B. EKG und Laboruntersuchungen. (5-7)

Begründung der Angaben für Ceritinib in Tabelle 3-7:

Zum Zweck der Kostenerhebung wird davon ausgegangen, dass Ceritinib ausschließlich von Ärzten im Fachbereich Onkologie verabreicht wird. Das Alter der Patienten kann über oder unter 60 Jahre liegen; es handelt sich jedoch gemäß der Zulassung von Ceritinib um erwachsene Patienten mit Lungenkarzinom. Daher sind die altersentsprechende Behandlungspauschale des onkologischen Facharztes (13491 oder 13492) und die Zusatzpauschalen für die antiproliferative Behandlung (13500 und 13502) einer onkologischen Erkrankung erforderlich und fallen für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal an. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass der behandelnde onkologische Facharzt die entsprechenden Ziffern für die Behandlung solider Tumore der Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebserkrankter Patienten („Onkologie-Vereinbarung“; Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte(14)) abrechnen darf und abrechnet (86512). Diese fällt für alle Patienten einmal pro Quartal an.

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

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

Begründung der Angaben für Pemetrexed in Tabelle 3-7:

Für die Therapie mit Pemetrexed fallen ebenfalls die Grund- und Zusatzpauschalen des onkologischen Facharztes einmal pro Quartal für alle Patienten an (13491 oder 13492, 13500 und 13502). Weiterhin ist die Zubereitung und Verabreichung einer Zytostatika-haltigen Infusion erforderlich. Es fallen daher die Ziffern 02101 für die intravasale Infusionstherapie und der Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit aus der Hilfstaxe für Apotheker (81,00 EUR, Stand 9/14) für alle Patienten einmal je Therapiezyklus an (15). Analog zu Ceritinib fallen die entsprechenden Ziffern aus der „Onkologie-Vereinbarung“ an, hier die Ziffer 86512 für die Behandlung solider Tumore (einmal pro Quartal) und die Ziffer 86516 für die Verabreichung einer Zytostatika-haltigen intravasalen Tumorthherapie (einmal pro Quartal).

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

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

Zur Reduktion der therapiebedingten Toxizität von Pemetrexed müssen die Patienten täglich 350 bis 1000 µg Folsäure oral erhalten. Während der 7 Tage vor der Pemetrexed-Gabe müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme während der ganzen Therapiedauer bis 21 Tage nach der letzten Gabe von Pemetrexed fortgeführt werden. Daraus ergibt sich eine kontinuierliche, tägliche Applikation von Folsäure an 365 Tagen bei einer einjährigen Behandlungsdauer. In der Fachinformation wird von einer Spanne von 350 – 1000 Mikrogramm täglich ausgegangen. Für den Zweck der Kostenerhebung wird eine zweimal tägliche orale Einnahme von 0,4mg Folsäure angenommen.

Zusätzlich müssen 1000 µg Vitamin B12 als intramuskuläre Injektion in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Gabe sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus verabreicht werden. Bei 17 Zyklen pro Jahr ergeben sich damit 7 Behandlungstage mit Vitamin B12 bei einer einjährigen Therapiedauer.

Begründung der Angaben für Docetaxel in Tabelle 3-7:

Analog zu der Anwendung von Ceritinib und Pemetrexed fallen die entsprechenden Grund- und Zusatzpauschalen des onkologischen Facharztes für alle Patienten einmal pro Quartal an (13491 oder 13492, 13500 und 13502). Weiterhin fallen die entsprechenden Ziffern für die Behandlung solider Tumore und die intravasale Zytostatika-Therapie gemäß der „Onkologie-Vereinbarung“ (14) für alle Patienten einmal pro Quartal an (86512 und 86516). Ebenfalls analog zu Pemetrexed wird der Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit aus der Hilfstaxe für Apotheker (81,00 EUR, Stand 9/14) für alle Patienten einmal je Therapiezyklus fällig (15). Die intravasale Infusionstherapie wird im Falle der Anwendung von Docetaxel mit der Ziffer 01510 abgerechnet, da die Dauer der Infusion zuzüglich von Patientenvorbereitungszeit und Nachbeobachtungszeit mit einer Dauer von über zwei Stunden anzusetzen ist. Die alleinige Dauer der Docetaxel-Infusion beträgt eine Stunde.

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

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

Begründung der Angaben zu Best Supportive Care in Tabelle 3.7:

Das die BCS patientenindividuell anfällt und keine detaillierten Informationen zu Leistungen und Kosten vorliegen wird angenommen, dass der Tagessatz für vollständige spezielle ambulante palliative Versorgung gemäß §37b SGB V und den entsprechenden Vereinbarungen der KV Nordrhein die Kosten für BSC abbilden – es wird davon ausgegangen, dass keine weiteren zusätzlichen Leistungen anfallen. Die Kosten für Arzneimittel sind nicht enthalten. Zum Arzneimittelverbrauch unter BSC liegen keine detaillierten Informationen vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (13491) <u>oder</u>	31,00
Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (13492)	32,42
Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (13500)	19,35
Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (13502)	19,35
Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten	24,36 ¹ – 28,37 ²

¹ KV Hamburg

² KV Westfalen-Lippe

„Onkologie-Vereinbarung“ (86512)	
Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumortherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (86516)	141,27 – 255,56
Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung (02101) <u>oder</u>	15,90
Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern	50,85
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro (Hilfstaxe (Stand 9/14)	81,00
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32 (12220)	1,42
GOT (ALT) (32069)	0,25
GPT (AST) (32070)	0,25
Gesamtbilirubin (32058)	0,25
Glukose (32057)	0,25
EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung) (13250)	15,90
Kreatinin (32066)	0,25
Alkalische Phosphatase (32068)	0,25
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (32122)	1,10
Dexamethason Galen® 4mg Tablette	0,72
Dexamethason Galen® 8mg Tablette	1,12
Folverlan® Tablette	0,11
Vitamin B12 Jenapharm Ampulle	0,45

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM sind dem EBM-Katalog (Stand 9/14) entnommen (16). Die Kostenspanne der Leistungspositionen 86512 und 86516 gemäß der „Onkologie-Vereinbarung“ sind den Informationen zur Abrechnung der regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen entnommen, es wurde jeweils der höchste (17) und niedrigste (18) gefundene Euro-Betrag angesetzt (Tabelle 3-8).

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

- Dexamethason

Der Wirkstoff Dexamethason (orale Darreichungsformen) unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V und der Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (in Höhe von 10 %) berechnet werden.

Für Dexamethason 4 mg liegt ein Festbetrag von 79,21 EUR inkl. 19% Mehrwertsteuer für die Packungsgröße N3 (100 Tabletten) vor. Ein jährlicher Verbrauch von 102 Tabletten bei einer zweimal täglichen Gabe über 3 Tage je Behandlungszyklus und insgesamt 17 Zyklen rechtfertigt die Abgabe einer N3 Packung. Unter Berücksichtigung des Apothekenabschlags gemäß §130 SGB V (2,05 EUR) und des Generika-Rabattes gemäß §130a SGB V (10% auf Herstellerabgabepreis) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 71,76 EUR. Die 4 mg Tablette Dexamethason kostet damit 0,72 EUR.

Für Dexamethason 8 mg liegt ein Festbetrag von 123,07 EUR inkl. 19% Mehrwertsteuer für die Packungsgröße N3 (100 Tabletten) vor. Ein jährlicher Verbrauch von 102 Tabletten bei einer zweimal täglichen Gabe über 3 Tage je Behandlungszyklus und insgesamt 17 Zyklen rechtfertigt die Abgabe einer N3 Packung. Unter Berücksichtigung des Apothekenabschlags gemäß §130 SGBV (2,05 EUR) und des Generika-Rabattes gemäß §130a, Abs. 3b (in Höhe von 10% auf Herstellerabgabepreis) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 112,15 EUR. Die 8 mg Tablette Dexamethason kostet damit 1,12 EUR.

- Folsäure

Zur Ermittlung der Kosten für Folsäure wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den Apothekenabgabepreis berücksichtigt: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V (2,05 EUR), Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 (6% auf den Herstellerabgabepreis) und Generika-Rabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V (10% auf den Herstellerabgabepreis). Die kontinuierliche, tägliche Gabe rechtfertigt die Abgabe einer N3 Packung mit 100 Tabletten. Das preisgünstigste Präparat war Folverlan 0,4 mg (13,90 EUR für die N3 Packung). Unter Berücksichtigung der oben genannten Rabatte ergibt sich ein GKV-relevanter Preis von 11,07 EUR pro Packung und 0,11 EUR pro Tablette.

- Vitamin B12

Der Wirkstoff Vitamin B12 1000 µg zur Injektion unterliegt einer Festbetragsregelung, so dass der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,05 EUR) und der Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (in Höhe von 10 %) berechnet werden. Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr werden 7 Ampullen benötigt. Daher erscheint die Abgabe einer N1 Packung mit 5 Ampullen als gerechtfertigt. Das preisgünstigste Produkt war 1000 µg inject JENAPHARM Injektionslösung mit 4,49 EUR (entspricht dem Festbetrag) für die N1 Packung. Unter Berücksichtigung der oben genannten Rabatte ergibt sich ein GKV-relevanter Preis von 2,25 EUR pro Packung und 0,45 EUR pro Injektion.

Für die Arzneimittelpreisberechnungen wurden keine Patientenzuzahlungen berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der

Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ceritinib	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	124,00	
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	129,68	
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	77,40	
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	77,40	
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebserkrankter Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	97,44 – 113,48	
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32	5,68	
		GOT (ALT)	3,00	

		GPT (AST)	3,00	
		Gesamtbilirubin	3,00	
		Glukose	3,00	
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung)	63,60	
Pemetrexed	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	124,00	
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	129,68	
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	77,40	
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	77,40	
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	97,44 – 113,48	
		Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung	565,08 – 1022,24	

		krebskranker Patienten „Onkologie- Vereinbarung“		
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro (Hilfstaxe)	1377,00	
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	270,30	
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie , Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32	5,68	
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	18,70	
		GOT (ALT)	4,25	
		GPT (AST)	4,25	
		Gesamtbilirubin	4,25	
		Kreatinin	4,25	
		AP	4,25	
		Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4mg Dexamethason.	73,44	
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1000 Mikrogramm).	40,15	
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000	3,15	

		Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.		
Docetaxel	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	124,00	
		Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	129,68	
		Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	77,40	
		Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	77,40	
		Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	97,44 – 113,48	
		Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	565,08 – 1022,24	
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler	1377,00	

		Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro (Hilfstaxe)		
		Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern"	864,45	
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie , Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen, je kurativ-ambulanten Behandlungsfall mit Auftragsleistung(en) des Kapitels 32	5,68	
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	18,70	
		GOT (ALT)	4,25	
		GPT (AST)	4,25	
		Gesamtbilirubin	4,25	
		AP	4,25	
		Orales Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z. B. 8mg zweimal täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel.	114,24	

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Ceritinib	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC	103.990,62 € - 104.012,34 €	12.270.893,16 € - 57.622.836,36 €
Pemetrexed/Docetaxel (gewichtet 58% vs. 42%)	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	52.340,26 € - 52.819,14 €	4.972.324,70 € - 23.662.974,72 €
Best Supportive Care	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen	82.125 €	1.806.750 € – 8.705.250 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

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

Ceritinib

Es werden täglich 5 Kapseln Ceritinib à 150 mg eingenommen. Eine Packung Ceritinib enthält 150 Kapseln. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ceritinib werden die Kosten pro Therapietag ermittelt und für das Jahr entsprechend extrapoliert.

Eine Packung Ceritinib verursacht nach Abzug der gesetzlichen Rabatte für die GKV Kosten von 8.509,57 €. Dies entspricht 56,73 € pro Kapsel. Da die empfohlene Tagesdosierung 750 mg beträgt müssen pro Behandlungstag 5 Kapseln à 150 mg eingenommen werden. Ein Behandlungstag kann demnach mit Kosten von 283,65 € beziffert werden. Dies führt zu Jahrestherapiekosten von 103.533,10 € pro Patient.

Die Zusatzkosten für Ceritinib sind in Tabelle 3-9 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und Onkologievereinbarung, von 457,52 € bis 479,24 €.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich somit folgende Kosten pro Patient pro Jahr: 103.990,62 € - 104.012,34 € pro Patient pro Jahr.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt wurden für die GKV-Population für Ceritinib zwischen 118 - 554 Patienten berechnet. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für Ceritinib von:

- minimal 12.270.893,16 € pro Jahr.
- maximal 57.622.836,36 € pro Jahr.

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

Pemetrexed

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

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

Die Zusatzkosten für Pemetrexed sind in Tabelle 3-9 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und Onkologievereinbarung, von 2.750,99 € bis 3.229,87 €.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich somit folgende Kosten pro Patient pro Jahr: 73.379,53 € bis 73.858,41 € pro Patient pro Jahr.

Docetaxel

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

Eine Packung Docetaxel mit einer Durchstechflasche verursacht Kosten für die GKV von 1.173,39 €. Auf Grund des errechneten durchschnittlichen Verbrauchs von 144,70 mg pro Behandlungstag wird 1 Packung Docetaxel benötigt. Dadurch entstehen Kosten von 1.173,39

€ pro Behandlungstag. Docetaxel wird an 17 Behandlungstagen pro Jahr pro Patient verabreicht. Dies führt zu Gesamtkosten von 19.947,63 € pro Jahr.

Die Zusatzkosten für Docetaxel sind in Tabelle 3-9 ersichtlich. Diese belaufen sich in Summe, abhängig vom Alter der Patienten und Onkologievereinbarung, von 3.338,39 € bis 3.817,27 €.

Unter Berücksichtigung der Zusatzkosten errechnen sich somit folgende Kosten: 23.286,02 € bis 23.764,90 € pro Patient pro Jahr.

Kosten für Pemetrexed oder Docetaxel

Für die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed oder Docetaxel wird angenommen, dass die anteilige Verteilung der Patienten auf Pemetrexed und Docetaxel gemäß der PROFILE 1007 im Verhältnis 58% für Pemetrexed und 42% für Docetaxel erfolgt. Durch diese Gewichtung soll sichergestellt werden, dass die Versorgungsrealität bestmöglich abgebildet wird.

Für die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) ergeben sich pro Patient und unter Zugrundelegung der anteiligen Gewichtung nach PROFILE 1007 minimale Kosten in Höhe von $(73.379,53 \text{ €} * 58\%) + (23.286,02 \text{ €} * 42\%) = 52.340,26 \text{ €}$ und maximale Kosten von $(73.858,41 \text{ €} * 58\%) + (23.764,90 \text{ €} * 42\%) = 52.819,14 \text{ €}$.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt wurden für die GKV-Population für Pemetrexed oder Docetaxel zwischen 95 - 448 Patienten berechnet. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie von:

- minimal 4.972.324,70 € pro Jahr.
- maximal 23.662.974,72 € pro Jahr.

Best Supportive Care (BSC)

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

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt wurden für die GKV-Population für BSC zwischen 22 - 106 Patienten berechnet. Daraus ergeben sich GKV-relevante Gesamtkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie von:

- minimal 1.806.750 € pro Jahr.
- maximal 8.705.250 € pro Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Da Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed eine überlegene Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem Crizotinib-vorbehandeltem NSCLC gezeigt hat, ist davon auszugehen, dass alle Patienten der relevanten Zielgruppe Ceritinib erhalten werden. Dementsprechend ist gemäß den Bezugsgrößen in Abschnitt 3.2.3 und den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 von insgesamt 118 – 554 Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC auszugehen, für die eine Therapie mit Ceritinib in Frage kommt.

Limitierend könnte derzeit noch die Rate der molekularbiologischen Diagnostik sein. Obwohl eine Testung auf eine ALK-Mutation bei allen Patienten im Rahmen der Erstdiagnostik empfohlen wird, ist anzunehmen, dass dies derzeit noch nicht der Versorgungsrealität entspricht (19). Marktforschungsdaten die Novartis vorliegen, weisen auf eine Testrate von derzeit ca. 40% aller NSCLC hin, diese ist jedoch deutlich ansteigend. Daher wird angenommen, dass sich diese Situation aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit der spezifischen ALK-Inhibitoren derzeit weiterhin im Wandel befindet und die molekularbiologische Diagnostik auf eine ALK-Mutation zeitnah in die Routinediagnostik integriert ist.

Ceritinib ist einmal täglich oral zu verabreichen. Die Höchstdosis beträgt 750 mg täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht. Bei Patienten, die 300 mg täglich nicht vertragen, sollte Ceritinib abgesetzt werden. Kontraindikationen für eine Behandlung mit Ceritinib sind ein behandlungsbedingte Pneumonitis, ein angeborenes „Long QT Syndrom“, eine QTc Verlängerung auf >500 ms oder um >60 ms und Torsade de pointes oder polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen einer schwerwiegenden Arrhythmie. Darüberhinaus darf Ceritinib in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ceritinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. (5)

In den klinischen Studien lag die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen von Ceritinib bei 10,2% (X2101), 7,9% (A2201) und 7,3% (A2203).

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden anhand der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms und der Fachinformationen zu Zykadia[®], Alimta[®], Taxotere[®] identifiziert. Epidemiologische Angaben wurden gemäß Abschnitt 3.2.3 erhoben.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten entstammen folgenden Quellen:

- Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (http://wido.de/aml_atc-code.html).
- Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Liste mit dem Informationsstand 01.05.2015.

- Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5).

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

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

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

- EMB Stand 09/2014: <http://www.kbv.de/html/85.php>
- http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf, abgerufen am 14.11.14
- http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf, abgerufen am 14.11.14

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. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
2. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2015. 2015.
4. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(2):415-22.
5. Novartis. Fachinformation Zykadia. 2015.
6. Lilly. Fachinformation ALIMTA®. 2012.
7. Aventis. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2013.

8. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Männer - Ergebnisse des Mikrozensus 2013 2013 [06.05.2015]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
9. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Frauen - Ergebnisse des Mikrozensus 2013 2015 [06.05.2015]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
10. Institut RK. Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013 [cited 18.09.2014]. [cited 18.09.2014]. Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?blob=publicationFile>.
11. WidO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2015.
12. Nordrhein K. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V.
13. Bundesausschuss G. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-061, Ceritinib zur Behandlung des Bronchialkarzinoms. . 2014.
14. GKV-Spitzenverband und die Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2014.
15. Anlage 3 zur Hilfstaxe: Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01. September 2014, (2014).
16. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2014.
17. KV Hamburg. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). 2012.
18. Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten (Onkologie-Vereinbarung), (2010).
19. 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. Archives of pathology & laboratory medicine. 2013;137(6):828-60.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

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

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

Dosierung

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

Dosismodifikation bei Auftreten von Nebenwirkungen

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

Bei Patienten, die 300 mg täglich nicht vertragen, sollte Ceritinib abgesetzt werden. Ungefähr 54 % der Patienten, die die Behandlung mit der empfohlenen Dosierung von 750 mg begonnen haben, benötigten aufgrund von Nebenwirkungen mindestens eine Dosisanpassung.

Im Median betrug die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion ca. 7 Wochen.

Tabelle 3 K Dosisanpassungen für Zykadia® bei Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen (Quelle: Fachinformation Ceritinib)

Kriterien	Dosierung von Zykadia®
Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) auf mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (ONG) bei Gesamtbilirubin ≤ 2 x ONG	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis die Werte auf das Ausgangsniveau oder maximal auf das 3-Fache der ONG zurückgegangen sind; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der ONG bei Gesamtbilirubin >2 x ONG (ohne Cholestase oder Hämolyse)	Endgültiges Absetzen von Zykadia®.
Behandlungsbedingte Pneumonitis beliebigen Grades	Endgültiges Absetzen von Zykadia®.
QT nach Korrektur für die Herzfrequenz (QTc) >500 ms in mindestens 2 separaten Elektrokardiogrammen (EKGs)	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis der QTc-Wert auf den Ausgangswert oder auf einen Wert unter 481 ms zurückgegangen ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
QTc >500 ms oder Veränderung gegenüber der Baseline um >60 ms und Torsade de pointes oder polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Zeichen/Symptome einer schwerwiegenden Arrhythmie	Endgültiges Absetzen von Zykadia®.
Bradykardie ^a (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, ärztliche Intervention indiziert)	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia®, bis die Bradykardie asymptomatisch (Grad ≤ 1) geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute (bpm) angestiegen ist. Überprüfung ob gleichzeitig Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen können oder Antihypertensiva angewendet werden. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder deren Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Zykadia® in der früheren Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. Wird keine Begleitmedikation identifiziert, die zur Bradykardie beiträgt, oder werden die zur Bradykardie beitragenden Arzneimittel nicht abgesetzt bzw. nicht in veränderter Dosierung gegeben, kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist.
Bradykardie ^a (mit lebensbedrohlichen Folgen, dringende Intervention indiziert)	Endgültiges Absetzen von Zykadia®, wenn keine Begleitmedikation identifiziert wird, die zur Bradykardie beiträgt. Wird eine Begleitmedikation, die zur Bradykardie beiträgt, identifiziert und abgesetzt oder ihre Dosis angepasst, kann die Behandlung mit Zykadia® in einer um zwei Stufen reduzierten Dosis und unter engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden, nachdem die Bradykardie

	asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 bpm angestiegen ist. ^b
Schwere (Grad 3) oder unerträgliche Formen von Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö trotz optimaler antiemetischer bzw. antidiarrhoischer Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia [®] , bis eine Besserung eingetreten ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.
Anhaltende Hyperglykämie mit Werten über 250 mg/dl trotz optimaler blutzuckersenkender Therapie	Unterbrechung der Behandlung mit Zykadia [®] , bis die Hyperglykämie ausreichend unter Kontrolle gebracht ist; anschließend kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Kann eine ausreichende Blutzuckerkontrolle trotz optimaler medizinischer Behandlung nicht erreicht werden, muss Zykadia [®] endgültig abgesetzt werden.
^a	Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute (bpm)
^b	Endgültiges Absetzen im Falle eines Rezidivs.

Diagnostik und Begleitmedikation bei Auftreten von Nebenwirkungen

- Schwere oder persistierende gastrointestinale Toxizität

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

- Hepatotoxizität

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

- Interstitielle Lungenkrankheit (ILD)/ Pneumonitis

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

Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte Pneumonitis diagnostiziert wird, endgültig abzusetzen.

- QT Intervallverlängerung

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

Regelmäßige Kontrollen von EKG und Elektrolyt Status (z. B. Kalium) empfehlen sich bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie oder Elektrolytstörungen sowie bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie das QT Intervall verlängern. Bei Erbrechen, Diarrhoe, Dehydratation oder eingeschränkter Nierenfunktion ist, entsprechend der klinischen Indikation, eine Korrektur des Elektrolyt Status vorzunehmen.

Bei Patienten mit QTc Verlängerung auf >500 ms oder um >60 ms im Vergleich zur Baseline und Torsade de pointes oder polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie ist die Behandlung mit Ceritinib endgültig abzusetzen. Bei Patienten mit einer QTc Verlängerung auf >500 ms in mindestens zwei separaten EKGs sollte die Behandlung mit Ceritinib unterbrochen werden, bis das QTc Intervall auf den Ausgangswert oder auf einen Wert unter 481 ms zurückgegangen ist. Danach kann die Behandlung mit einer um eine Stufe reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

- Hyperglykämie

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

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

- Bradykardie

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

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

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

Wechselwirkungen von Ceritinib mit Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen

- Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Ceritinib

Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib und starken CYP3A/P gp-Inhibitoren erhöht die Ceritinib -Plasmakonzentration. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren sollte deshalb vermieden werden. Dies betrifft u. a. Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Nefazodon.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit starken CYP3A/P gp Induktoren senkt die Plasmakonzentration von Ceritinib. Die Kombination von Ceritinib mit starken CYP3A Induktoren sollte vermieden werden; die betrifft u. a. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Bei gleichzeitiger Anwendung mit P gp Induktoren ist Vorsicht geboten.

- Einfluss von Ceritinib auf andere Arzneimittel

Klinische Konzentrationen von Ceritinib inhibieren CYP3A und CYP2C9. Es kann daher erforderlich sein, die Dosierung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die

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

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

- Wechselwirkungen mit Lebensmitteln

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

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

Spezielle Patientengruppen

- Schwangere

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

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

- Anwendung von Ceritinib während der Stillzeit

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

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ceritinib verzichtet werden soll/die Behandlung mit Ceritinib zu

unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

- Anwendung von Ceritinib bei Kindern unter 18 Jahren

Es existieren keine Daten zur Sicherheit und Effektivität von Ceritinib bei Kindern.

- Anwendung von Ceritinib bei älteren Menschen

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

- Nierenfunktionsstörung

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

- Leberfunktionsstörung

Da Ceritinib primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, können Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erhöhte Plasmaspiegel von Ceritinib aufweisen. Ceritinib wurde jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist daher Vorsicht geboten.

- Frauen und Männer im fortpflanzungsfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Reproduktionstoxizität von Ceritinib vor. Während der Anwendung und bis mindestens drei Monate nach der Anwendung sollte eine sichere Verhütungsmethode angewandt werden, um potentielle Schädigungen des ungeborenen Kindes zu vermeiden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Zykadia[®] ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Quelle: EPAR).

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

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

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

Quelle: Anhang II der Kommissionsentscheidung zur Zulassung von Zykadia®

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Zu den Maßnahmen zur Risikominimierung wird auf den RMP, Version 2.4 vom 24. Februar 2015 verwiesen (Part V, Risk minimization Measures, Seite 100ff).

Tabelle 3 L Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk Management Plan Version 2.4, 24.02.2015)

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

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bereitgestellt.</p> <p>Abnormale Leberfunktionstests (einschließlich abnormale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie), Lebertoxizität (einschließlich DILI, cholestatische Hepatitis, Leberzellschädigung, Lebertoxizität) und Abweichungen von Leber-Laborwerten (einschließlich erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gammaglutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Transaminasen, erhöhte Leberenzyme, abnormer Leberfunktionstest) werden als ADRs in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.</p> <p>Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	
QT Verlängerung	<p>Empfehlungen zu Dosisanpassung in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.</p> <p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bietet Empfehlungen zur Vermeidung eines Einsatzes von Ceritinib bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom; Berücksichtigung der Vorteile und möglichen Risiken von Ceritinib vor Beginn der Therapie bei Patienten mit vorhandener Bradykardie, die eine Vergangenheit mit oder Prädisposition für eine QTc-Verlängerung haben, die Arzneimitteln nehmen welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sowie bei Patienten mit relevanten bestehenden Herzerkrankungen und/oder Elektrolyt Störung; außerdem Empfehlung für eine regelmäßige Überwachung von EKG und Elektrolyten bei diesen Patienten. Außerdem werden Empfehlungen zur Dosismodifikation und zur Korrektur der Elektrolyte soweit klinisch angezeigt gegeben.</p> <p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“: Vorsicht geboten ist für die Anwendung bei Patienten, die eine Verlängerung des QT-Intervalls haben bzw. entwickeln können, einschließlich der Patienten, die antiarrhythmische Arzneimittel oder anderen Arzneimitteln einnehmen, welche zu einer QT-Verlängerung führen können; Empfehlungen für die Überwachung des QTc-Intervalls für den Fall von Kombinationen solcher Arzneimittel.</p> <p>Verlängertes Elektrokardiogramm QT wird als ADR in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt. Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden. Empfehlungen zu Dosisanpassung in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.</p>	Keine.
Interstitielle Lungenerkrankung / Pneumonitis	<p>Empfehlungen zu Dosisanpassung und Richtlinie zur regelmäßigen Kontrolle der pulmonalen Symptome anzeigt zur Pneumonitis in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.</p> <p>Pneumonitis (einschließlich ILD, Pneumonitis) als ADR in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt. Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung</p>	Keine.

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hyperglykämie	<p>von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p> <p>Empfehlungen zu Dosisanpassung in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.</p> <p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ liefert Details bezüglich der Beschreibung von Häufigkeit und Schwere von Ereignissen, Leitlinien für die Überwachung des Nüchternblutzuckers vor und nach Beginn der Ceritinib Behandlung, Verwendung von anti-hyperglykämischer Medikation und erhöhtem Risiko einer Hyperglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder gleichzeitiger Verwendung von Steroiden.</p> <p>Hyperglykämie wird als ADR in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt. Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
GI-Toxizität (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)	<p>Empfehlungen zu Dosisanpassung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“. Beschreibung der Häufigkeit und Schwere von Ereignissen, Empfehlung zu Dosisanpassung und Empfehlungen für unterstützende Behandlungen durch die Anwendung von Behandlungsstandards in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind als sehr häufige ADRs in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt. Eine Beschreibung von Ereignissen aus klinischen Studien wird ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
Bradykardie	<p>Empfehlungen zu Dosisanpassung in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“.</p> <p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bietet Empfehlungen für Dosisanpassung, Leitlinien für die regelmäßige Überwachung der Herzfrequenz und des Blutdrucks und Anweisungen zur Vermeidung der Verwendung von Ceritinib in Kombination mit anderen Bradykardie verursachenden Mitteln.</p> <p>Bradykardie (einschließlich Bradykardie, Sinusbradykardie) ist als ADR in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführt.</p> <p>Eine Beschreibung der beobachteten Ereignisse aus klinischen Studien ist ebenfalls in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ dargestellt.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
Neuropathie	<p>Die derzeit verfügbaren Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit zur Risikominimierung. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
Gleichzeitige Anwendung von Ceritinib und starker CYP3A-Inhibitoren oder starker CYP3A-Induktoren	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitte 4.2 und 4.5 geben Empfehlungen zur Vermeidung einer gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren während einer Behandlung mit Ceritinib. Leitlinien zur Dosisanpassung sind vorgesehen, wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren nicht vermieden werden kann.</p>	Keine.

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p> <p>Die Packungsbeilage enthält detaillierte Anweisungen für Patienten zu Arzneimitteln die mit Ceritinib interagieren könnten und um den Arzt oder Apotheker zu informieren, falls eines dieser Medikamente angewendet wird.</p>	
Patienten mit Leberinsuffizienz	<p>Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ gibt an, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen notwendig ist und dass Ceritinib nicht bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen ist.</p> <p>PK Informationen in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	<p>Vorsicht bei Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“. PK Informationen in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
Patienten mit schwerer Herzfunktionsstörung	<p>Die derzeit verfügbaren Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit zur Risikominimierung.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
Ältere Patienten	<p>Der Mangel an Daten und dass keine Dosisanpassung bei dieser Patientenpopulation erforderlich ist, ist in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ detailliert dargestellt.</p> <p>Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“, zeigt dass das Sicherheitsprofil bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter vergleichbar zu dem von Patienten unter 65 Jahre war. Es gibt keine verfügbaren Daten für Patienten die älter als 85 Jahre sind.</p> <p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ verdeutlicht auf Basis der PK-Analysen, dass Alter keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf Ceritinib-Exposition hat.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
Pädiatrische Patienten	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ zeigt im Detail, dass es keine Daten in dieser Patientenpopulation gibt.</p> <p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ zeigt im Detail, dass die Europäische Arzneimittel Agentur auf die Verpflichtung verzichtet hat, die Ergebnisse von Studien mit Ceritinib in allen Untergruppen der pädiatrischen Population mit Lungenkarzinom (kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Karzinom) einzureichen.</p> <p>Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.</p>	Keine.
Schwangere und stillende Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter	<p>Angemessene Information und Beratung zur Hilfe von Arzt und Patient, wird in Abschnitt 4.6 („Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bereitgestellt</p> <p>Präklinische Sicherheitsdaten zu reproduktiven toxikologischen Studien (zum Beispiel embryo-fetale Entwicklungsstudien) und die möglichen Auswirkungen von Ceritinib auf die Fruchtbarkeit werden in der</p>	Keine.

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 5.3 („Präklinische Daten zur Sicherheit“) erläutert. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.	
Langzeitsicherheit	Die derzeit verfügbaren Daten unterstützen nicht die Notwendigkeit zur Risikominimierung. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.	Keine.
Gleichzeitige Anwendung von Ceritinib und CYP3A, CYP2C9, CYP2A6 oder CYP2E1 Substraten; Ceritinib und Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können	Leitlinien für eine regelmäßige Überwachung des EKGs und Elektrolyten bei Patienten, die Medikamente einnehmen welche bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern in Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ warnen vor gleichzeitiger Anwendung. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden. Die Packungsbeilage enthält detaillierte Anweisungen für Patienten zu Arzneimitteln die mit Ceritinib interagieren könnten und um den Arzt oder Apotheker zu informieren, falls eines dieser Medikamente angewendet wird.	Keine.
Gleichzeitige Anwendung von Ceritinib und Magensäure-reduzierenden Mittel, wie PPI	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ zeigt an, dass Magensäure-reduzierende Mittel die Löslichkeit von Ceritinib verändern und seine Bioverfügbarkeit reduzieren können. Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Anti-Krebs Arzneimittel eingeleitet und überwacht werden.	Keine.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Ceritinib wurde der Fachinformation entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen dem Risk Management Plan Version 2.4, 24.02.2015 und dem European Public Assessment Report (EPAR).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis. Fachinformation Zykadia®. 2015.