

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alectinib (Alecensa[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchi-alkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeut-
samem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	32
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	42
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	61
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	67
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	87
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	90
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	92
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	94
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	112
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	112
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	122
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	134
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	145
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	194
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	199
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	200
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	203
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	209
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	209
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	220
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	220
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	221
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	231
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	232
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	232

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zulassungsstatus der in Frage kommenden Präparate (Stand 03.2017)	19
Tabelle 3-2: Bisher durchgeführte Nutzenbewertungen (Stand 03.2017).....	24
Tabelle 3-3: Datenquellen der Leitliniensuche	33
Tabelle 3-4: Ein- und Ausschlusskriterien	34
Tabelle 3-5: Ergebnisse der Suchen vom 21., 24., 25.10 und 11.11.2016.....	35
Tabelle 3-6: Beschreibung der MEDLINE-Suche nach Leitlinien vom 25.10.2016.....	38
Tabelle 3-7: Übersicht der identifizierten Leitlinien / Publikationen	39
Tabelle 3-8: Klinische Symptome des Lungenkarzinoms (modifiziert nach Spiro et al. [46]).....	53
Tabelle 3-9: Allgemeinzustand nach ECOG/WHO-Performance-Status [74].....	55
Tabelle 3-10: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen.....	57
Tabelle 3-11: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC	59
Tabelle 3-12: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10 C33 – 34 für die Jahre 2011 – 2013 [123].....	68
Tabelle 3-13: Epidemiologische Kennzahlen für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), Deutschland, 2013; zum Vergleich ausgewählte Ergebnisse für die Europäische Union (EU), 2012 (Inzidenz) bzw. 2013 (Mortalität) [2]	68
Tabelle 3-14: Geschätzte altersspezifische Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000 Einwohner) für Deutschland in den Jahren 2012 – 2013; ICD-10 C33 – 34 (letzten 2 verfügbaren Jahre) [125, 126]	70
Tabelle 3-15: Beobachtetes und relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998 – 2014 (N = 12.446) [50].....	72
Tabelle 3-16: Unsicherheitsspanne der Größe der Alectinib-Zielpopulation	82
Tabelle 3-17: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Alectinib-Zielpopulation .	83
Tabelle 3-18: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2009 – 2015.....	84
Tabelle 3-19: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016 – 2022.....	86
Tabelle 3-20: Geschätzte Entwicklung der Alectinib-Zielpopulation für die Jahre 2017-2022.....	87
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	87
Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Alectinib in Frage kommen, Prognose für 2017	89
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	90
Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	113

Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	118
Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	123
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	135
Tabelle 3-28: Alecensa 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	140
Tabelle 3-29: Cisplatin 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	140
Tabelle 3-30: Cisplatin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	140
Tabelle 3-31: Cisplatin 10 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	141
Tabelle 3-32: Carboplatin 600 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform ...	141
Tabelle 3-33: Carboplatin 450 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform ...	141
Tabelle 3-34: Docetaxel 160 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	142
Tabelle 3-35: Gemcitabin 1.000 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform..	142
Tabelle 3-36: Gemcitabin 200 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	142
Tabelle 3-37: Paclitaxel 300 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	143
Tabelle 3-38: Paclitaxel 30 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	143
Tabelle 3-39: Pemetrexed 500 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform ...	143
Tabelle 3-40: Vinorelbin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	144
Tabelle 3-41: Vinorelbin 10 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	144
Tabelle 3-42: Ceritinib 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	144
Tabelle 3-43: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	146
Tabelle 3-44: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	166
Tabelle 3-45: Dexamethason als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	168
Tabelle 3-46: Diphenhydramin als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	169
Tabelle 3-47: Ranitidin als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	170
Tabelle 3-48: Isotone Kochsalzlösung 1.000 ml als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	171
Tabelle 3-49: Isotone Kochsalzlösung 500 ml als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	172
Tabelle 3-50: Mannitol als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	173
Tabelle 3-51: Vitamin B12 als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	174

Tabelle 3-52: Folsäure als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	175
Tabelle 3-53: 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)	176
Tabelle 3-54: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	195
Tabelle 3-55: Dosisreduktionsschema	210
Tabelle 3-56: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	211
Tabelle 3-57: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	222

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34) in Deutschland, Skandinavien und den USA (SEER 9-Register), nach Geschlecht, 1970–2013. Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten, Association of the Nordic Cancer Registries, National Cancer Institute (USA) [2].....	69
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Sterberaten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht, 1970–2014. Quellen: Statistisches Bundesamt, Association of the Nordic Cancer Registries, Centers for Disease Control and Prevention (USA) [2].....	71
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (UICC IIIb/IV nach UICC7 [4, 25, 84, 85])	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCP	American College of Chest Physicians
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AHS	Alberta Health Services
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve)
AUC _{inf}	AUC extrapoliert ad infinitum (bis unendlich)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bpm	Beats per minute (Pulsschläge pro Minute)
BRAF	Isoform B Rat Fibrosarcoma
BSC	Best-Supportive-Care
Ca ²⁺	Calcium-Ion
CCA	Cancer Council Australia
CCO	Cancer Care Ontario
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	Concentratio maxima (maximale Plasmakonzentration)
CPK	Creatin-Phosphokinase
CT	Computertomographie

Abkürzung	Bedeutung
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450 (Zytochrom P450)
DCO	Death Certificate Only (Diagnose nur anhand Totenschein gestellt)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
Del19	Deletion an Position 19 (des EGFR-Gens)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	ECOG Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EGFR-TK	EGFR-Tyrosinkinase
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-Like 4
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EPAR-PI	EPAR – Product Information
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIN	Guidelines International Network
GKR	Gemeinsames Krebsregister (der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GOP	Gebührenordnungsposition
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
H1/2	Histaminrezeptor Typ 1/2
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Classification of Diseases
IHC	Immunhistochemisches Nachweisverfahren
i.v.	Intravenös
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
INKL	Integraal Kankercentrum Nederland
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (Internationale Einheit)
K ⁺	Kalium-Ion
k.A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma-Gen
L858R	Punktmutation Leucin anstelle von Arginin an Position 858 (des EGFR-Gens)
LoE	Level of Evidence (Evidenzgrad)
Lsg.	Lösung
M	Metastasen
MeSH-Term	Medical Subject Headings Term
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition-Tyrosinkinase
Mg ²⁺	Magnesium-Ion
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nodi (Lymphknotenmetastasen)
Na ⁺	Natrium-Ion
NaCl	Natriumchlorid

Abkürzung	Bedeutung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Potentia Hydrogenii (Wasserstoffionenaktivität)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
pTNM	Pathologische Tumor-Nodi-Metastasen-Klassifizierung
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	Reactive Oxygen Species-Tyrosinkinase 1
RT-PCR	Reverse Transkriptase Polymerase Chain Reaction (Reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion)
SAGE	Standards And Guidelines Evidence Database
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SCA	Saskatchewan Cancer Agency
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results - Datenbank
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SRS	Stereotactic Radiosurgery (Stereotaktische Radiochirurgie)
T	Tumorgröße

Abkürzung	Bedeutung
T790M	Punktmutation Threonin anstelle von Methionin an Position 790 (des EGFR-Gens)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Nodi, Metastasen
TRM	Tumorregister München
TPS	Tumor Proportion Score (Expressionsrate)
UICC	Union International Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normalwertes)
UV A/B	Ultraviolettstrahlung A/B
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung
WBRT	Whole Brain Radiotherapy (Ganzhirnbestrahlung)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

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.

Das Anwendungsgebiet von Alectinib lautet:

„Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.“ [1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet lautet aus Sicht von Roche wie folgt:

1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:

Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-Performance-Status) 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder

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

Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)

oder

- Ceritinib

2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:

- Docetaxel

oder

- Pemetrexed

oder

- Ceritinib

3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:

- Best-Supportive-Care (BSC)

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Es fanden insgesamt zwei Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-NutzenV statt. Das erste Beratungsgespräch erfolgte am 03.07.2015 (Vorgangsnummer 2015-B-047). Der G-BA hatte die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis des damals geplanten Anwendungsgebietes zunächst wie folgt bestimmt:

„Für Alectinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastisch-Lymphomkinase (ALK)-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

Docetaxel oder Pemetrexed

- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ [2]

Das zweite Beratungsgespräch fand am 10.02.2016 statt und adressierte die Änderungen des geplanten Anwendungsgebietes von Alectinib (Vorgangsnummer 2015-B-176) zu:

„Alectinib wird angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind oder die Crizotinib nicht vertragen haben.“

Zudem wurde im Beratungsantrag die Zulassungserweiterung von Crizotinib für die Erstlinientherapie berücksichtigt. Gemäß Anwendungsgebiet können Patienten Alectinib erhalten, wenn sie mit Crizotinib vorbehandelt wurden. Da Crizotinib für eine Behandlung in der Erstlinie und für vorbehandelte Patienten zugelassen ist, unterscheidet sich die Population des Anwendungsgebiets von Alectinib in Bezug auf die Vortherapie bzw. die Vortherapien. Ein Teil der Patienten hat Crizotinib als einzige Vortherapie erhalten. Der andere Teil der Patienten ist zusätzlich zu Crizotinib mit weiteren Arzneimitteln vorbehandelt. Entsprechend wurde

die Zielpopulation vom G-BA danach unterteilt, ob die Patienten ausschließlich mit Crizotinib oder mehrfach vortherapiert sind. Der G-BA setzt voraus, dass mehrfach vortherapierte Patienten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben. Für jede dieser beiden Patientengruppen wurde vom G-BA in der Beratung am 10.02.2016 separat eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„1) Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben:

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

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

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

2) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie:

- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt: Docetaxel oder Pemetrexed
- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ [3]

Für die Zuordnung zur Population, die für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommt, oder zur Population, die für BSC in Frage kommt, verweist der G-BA auf den ECOG-PS als ein relevantes Kriterium. [3]

Im Laufe des Zulassungsprozesses hat sich das Anwendungsgebiet von Alectinib weiter geändert:

„Alecensa wird angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.“

Der G-BA bestätigte am 09.09.2016 auf eine schriftliche Anfrage von Roche, dass diese neuerliche Änderung des Anwendungsgebiets keine Auswirkungen auf die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie habe und diese - wie in der vorangegangenen Beratung (Vorgangsnummer 2015-B-176) definiert - bestehen bleibe. [4]

In seiner Niederschrift zur Beratung vom 10.02.2016 äußerte sich der G-BA auch zu Ceritinib, das im Anwendungsgebiet von Alectinib zugelassen ist. Er stellte fest, dass Ceritinib noch eine „recht neue Behandlungsoption“ sei, deren therapeutischer Stellenwert „noch nicht abschließend beurteilbar ist“. [3] Seit dem Beratungstermin und dem Schriftverkehr mit dem G-BA wurden mehrere Leitlinien überarbeitet. So zeigt eine aktuelle Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach den Kriterien des 5. Kapitel §6 (3) der Verfahrensordnung (VerfO), dass die Leitlinien Ceritinib nach einer Crizotinib-Behandlung empfehlen. [5-10] Des Weiteren bestätigte der G-BA im März 2017 einen Zusatznutzen für Ceritinib für die Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet. [11] Diese Entwicklung in den Therapieempfehlungen für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC wird im vorliegenden Dossier berücksichtigt und die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils um Ceritinib wie folgt ergänzt:

1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:

 Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder

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

 Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)

oder

- Ceritinib

2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:

- Docetaxel

oder

- Pemetrexed

oder

- Ceritinib

3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:

- Best-Supportive-Care

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

Für Patienten mit einem ECOG-PS 0, 1 und 2, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine platinbasierte Kombinationschemotherapie. Der G-BA nennt hier zusätzlich eine Monotherapie (Gemcitabin oder Vinorelbin) als Alternative für Patienten mit einem ECOG-PS 2. [3] Im vorliegenden Dossier wird diese Population nicht separat dargestellt. Es wurde gezeigt, dass auch für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eine platinbasierte Kombinationschemotherapie in Betracht gezogen werden kann. [12]

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.

Wie bereits beschrieben, ist die vom G-BA am 10.02.2016 formulierte zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Roche für beide Patientenpopulationen um die Therapieoption Ceritinib zu ergänzen. Dies wird im Folgenden anhand der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erläutert.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC sind verschiedene Substanzen (Chemotherapien, monoklonale Antikörper und Proteinkinaseinhibitoren) zugelassen: Afatinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin. Zudem kann Carboplatin gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Zulassungsstatus der in Frage kommenden Präparate (Stand 03.2017)

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Chemotherapien		
Carboplatin	Carboplatin-GRY®	Fortgeschrittenes NSCLC; bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) [13]
Cisplatin	Cisplatin medac®	„Fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome“ [14]
Docetaxel	Taxotere®	„Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.“ [15]
Etoposid	Etopophos®	„Etopophos ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bosartiger Neubildungen angezeigt: ... Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %); ...“ [16]
Gemcitabin	Gemzar®	„Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.“ [17]
Ifosfamid	Holoxan®	„Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom. Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren“. [18]
Mitomycin	Mitomycin medac®	„Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: (...) nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom.“ [19]
Paclitaxel	PACLITAXEL ACCORD®	„PACLITAXEL ACCORD in Kombination mit Cisplatin ist indiziert für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.“ [20]
Pemetrexed	Alimta®	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
		fortgeschritten ist. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.“ [21]
Vindesin	Eldisine®	„Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).“ [22]
Vinorelbin	Navelbine®	„Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).“ [23]
Proteinkinase-Inhibitoren		
Afatinib	Giotrif®	„GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)- Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, nonsmall cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).“ [24]
Ceritinib	Zykadia®	„Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.“ [25]
Crizotinib	Xalkori®	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische- Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ [26]
Erlotinib	Tarceva®	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line- Chemotherapie angezeigt. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor- Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
		Abschnitt 5.1).“ [27]
Gefitinib	Iressa®	„IRESSA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).“ [28]
Nintedanib	Vargatef®	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.“ [29]
Osimertinib	TAGRISSO®	TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).“ [30]
Antikörper		
Bevacizumab	Avastin®	„Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel- Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“ [31]
Necitumumab	Portrazza®	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.“ [32]
Nivolumab	Opdivo®	„OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“[33]
Pembrolizumab	Keytruda®	„KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.“ [34]
Ramucirumab	Cyramza®	„Cyramza ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie“ [35]

Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib haben bereits eine Vortherapie mit Crizotinib und ggf. Chemotherapie erhalten. Entsprechend handelt es sich bei der Behandlung mit Alectinib um die Zweitlinie bzw. eine spätere Therapielinie. Für diese Therapielinien kommen prinzipiell folgende Substanzen in Frage:

- Afatinib (bei (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie nach einer platinbasierten Chemotherapie)
- Carboplatin (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Ceritinib (bei ALK-positiven Patienten nach Vorbehandlung mit Crizotinib)
- Cisplatin (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika)
- Crizotinib (bei ALK-positiven Patienten)
- Docetaxel in Kombination mit Cisplatin (außer nach Chemotherapie) oder als Monotherapie
- Erlotinib
- Etoposid
- Gefitinib (bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)
- Gemcitabin* als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin
- Ifosfamid
- Mitomycin
- Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie bei Patienten mit plattenepitheliale NSCLC (wenn zuvor keine Chemotherapie wurde)
- Nintedanib in Kombination mit Docetaxel (nach Erstlinien-Chemotherapie)
- Nivolumab (nach vorheriger Chemotherapie)
- Osimertinib (bei Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR)
- Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin

- Pembrolizumab (bei PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie und bei EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen nach einer spezifischen Therapie)
- Pemetrexed* in Kombination mit Cisplatin sowie als Monotherapie
- Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel (nach platinbasierter Chemotherapie)
- Vindesin
- Vinorelbin

* Pemetrexed und Gemcitabin sind explizit für die Erstlinien- bzw. Zweitlinientherapie zugelassen. [17, 21] Gemäß G-BA wird die Anwendung von Crizotinib in der Vortherapie nicht als eigenständige Therapielinie interpretiert. [3] Somit können diese beiden Wirkstoffe auch in einer späteren Therapielinie nach Crizotinib-Vorbehandlung eingesetzt werden.

Spezifisch für Patienten mit ALK-positivem NSCLC sind für die Zweitlinie zugelassen:

- Crizotinib (nach Vorbehandlung) und
- Ceritinib (nach Vorbehandlung mit Crizotinib)

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im Anwendungsgebiet von Alectinib nicht angezeigt.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde bzw. wird vom G-BA für die folgenden Wirkstoffe durchgeführt (siehe Tabelle 3-2):

Tabelle 3-2: Bisher durchgeführte Nutzenbewertungen (Stand 03.2017)

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
Afatinib	08.05.2014	<p>1) <u>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:</u> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib <i>oder</i> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vino- relbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed: a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Hinweis für einen geringeren Nutzen</p> <p>2) <u>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</u> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib <i>oder</i> Gemcitabin Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>3) <u>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</u> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [36]</p>
Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf)	05.11.2015	<p>1) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib <i>oder</i> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vino- relbin <i>oder</i> Gemcitabin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel <i>oder</i> Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkun- gen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Ab- schnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed: a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib <i>oder</i> alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbe-</p>

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
		<p>handlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 3) <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie</u> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [37]</p>
Afatinib (neues Anwendungsgebiet)	20.10.2016	<p>a) <u>Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist</u> Docetaxel Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist</u> Best-Supportive-Care Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [38]</p>
Ceritinib	17.12.2015	<p>1) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt</u> Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 2) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt</u> Best-Supportive-Care Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [39]</p>
Ceritinib Neubewertung nach Fristablauf	16.03.2017	<p>1) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt</u> Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. 2) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt</u> Best-Supportive-Care Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [11]</p>
Crizotinib (Zweitlinie)	02.05.2013 Befristung bis 01.07.2016	<p>a) <u>Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.</u> Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein). Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. b) <u>Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.</u> Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).</p>

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
		Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [40]
Crizotinib (Zweitlinie) Neu-bewertung nach Fristablauf	15.12.2016	<p>a) <u>Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist</u> Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).</p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) <u>Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist</u> Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.[41]</p>
Crizotinib (Erstlinie)	16.06.2016	<p>1) <u>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</u> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin <i>oder</i> Gemcitabin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel <i>oder</i> Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>2) <u>Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</u> Alternativ zur Platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin <i>oder</i> Vinorelbin. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. [42]</p>
Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)	16.03.2017	<p>1) <u>nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)</u> - Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin <i>oder</i> Gemcitabin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel <i>oder</i> Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin <i>oder</i> Vinorelbin</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>2) <u>vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)</u> a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed infrage kommt: Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed</p>

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
		b.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [43]
Necitumumab	15.09.2016	<u>Patienten, die bislang keine Chemotherapie erhalten haben</u> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vincristin <i>oder</i> Gemcitabin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [44]
Nintedanib	18.06.2015	<u>NSCLC-Patienten mit Adenokarzinomhistologie nach Erstlinienchemotherapie</u> Eine Chemotherapie mit Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed <i>oder</i> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) <i>oder</i> Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. [45]
Nivolumab (NSCLC)	04.02.2016	1) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:</u> Docetaxel Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. 2) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:</u> Best-Supportive-Care Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [46]
Nivolumab (NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie)	20.10.2016	1) <u>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib <i>oder</i> Crizotinib angezeigt ist:</u> Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed <i>oder</i> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib vorbehandelt wurden) <i>oder</i> Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. 2) <u>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib <i>und</i> Crizotinib nicht angezeigt ist:</u> Best-Supportive-Care Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [47]

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
Osimertinib	15.09.2016	<p>1) <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:</u> Eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) <i>oder gegebenenfalls</i> Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie oder für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib <i>oder</i> Afatinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) <i>oder</i> Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vincristin <i>oder</i> Gemcitabin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel <i>oder</i> Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin <i>oder</i> Vinorelbine. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>3) <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib vorbehandelt wurden) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist: Best-Supportive-Care Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p>

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
		Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [48]
Pembrolizumab	02.02.2017	<p>1) <u>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed <i>oder</i> Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>2) <u>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [49]</p>
Pembrolizumab (1L)	Erwartet August 2017	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Erstlinienbehandlung NSCLC) läuft (Start 15.02.2017)
Ramucirumab	01.09.2016	<p><u>NSCLC-Patienten mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie</u> Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) <i>oder</i> Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Afatinib, Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib vorbehandelt wurden) <i>oder</i> Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen, die noch nicht mit Crizotinib vorbehandelt wurden) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.[50]</p>

Folgende Nutzenbewertungen werden als nicht relevant für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Alectinib betrachtet: Afatinib (spezifisch für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie), Osimertinib (Einschränkung auf positive T790M-Mutation des EGFR), Crizotinib (spezifisch bei ROS1; Erstlinie und Zweitlinie bei ALK-positiv: jeweils notwendige Vortherapie für das Anwendungsgebiet von Alectinib).

Grundsätzlich relevant für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Alectinib sind die Nutzenbewertungen von Afatinib, Ceritinib, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab. Allerdings haben die Wirkstoffe Afatinib, Ceritinib (erste Bewertung), Necitumumab und Ramucirumab keinen Zusatznutzen erhalten. Nintedanib hat einen geringen Zusatznutzen erhalten und Nivolumab

einen beträchtlichen Zusatznutzen in unterschiedlichen NSCLC Histologien. Pembrolizumab hat ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen erreicht. Der G-BA-Beschluss für Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung des NSCLCs wird Anfang August erwartet. Ceritinib erhielt einen beträchtlichen Zusatznutzen nach Ablauf der Befristung.

Mit dem Beschluss zu Ceritinib liegt nun eine Therapieoption im identischen Anwendungsgebiet von Alectinib vor, für die ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den G-BA bestätigt wurde.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse für das Anwendungsgebiet von Alectinib wurde eine systematische Recherche nach Behandlungsleitlinien durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 16 relevante Dokumente identifiziert.

Einige Leitlinien enthalten noch keine Angaben zu ALK-spezifischen Therapien, da diese zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung noch nicht zugelassen waren. [51-56] Andere Leitlinien machen spezifische Angaben zur Therapie von Patienten mit ALK-positivem NSCLC. [5-10, 57, 58] Manche dieser Empfehlungen beziehen sich nur auf die Zweitlinientherapie, da die Indikationserweiterung von Crizotinib für die Erstlinientherapie zum Zeitpunkt der Leitlinien-Veröffentlichung noch nicht vorlag bzw. nicht rechtzeitig berücksichtigt werden konnte. [6, 57, 58]

ALK-unspezifische Aussagen

Für die Erstlinientherapie wird in allen Leitlinien die platinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen, ggf. in Kombination mit Bevacizumab. Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist auch eine Monotherapie möglich.

Für die Zweitlinientherapie wird meist Docetaxel oder Pemetrexed empfohlen, alternativ Erlotinib. Neuere Leitlinien enthalten zusätzlich bereits Empfehlungen zu Nivolumab, Nintedanib in Kombination mit Docetaxel, Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, Pembrolizumab, Afatinib (NSCLC mit Plattenepithel-Histologie).

Die Empfehlungen für spätere Linien sind weniger differenziert.

ALK-spezifische Aussagen

Spezifische Aussagen zum ALK-positiven NSCLC finden sich in den Leitlinien folgender Institutionen: AHS, ASCO, DGHO, ESMO [Guideline und Consensus Conference], KCE, NCCN, NICE und SEOM. [5-10, 57-59] Sie geben folgende Empfehlungen zur Zweitlinientherapie oder späteren Therapielinien bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC:

AHS (2013): Crizotinib (LoE: k.A., GoR: k.A.; Crizotinib Indikationserweiterung für die Erstlinie noch nicht berücksichtigt) [57]

ASCO (2015): bei Progression nach Crizotinib: Chemotherapie (hohe Evidenz, starke Empfehlung) oder Ceritinib (moderate Evidenz, moderate Empfehlung) [10]

DGHO (2016): bei Progression nach Crizotinib: Ceritinib oder Chemotherapie (LoE: k.A., GoR: k.A.) [5]

ESMO (2016): bei systemischer Progression nach Crizotinib und erneuter Biopsie: Ceritinib oder Alectinib (LoE: III, GoR: A) [6]

ESMO (2014, Consensus Conference): bei Progression nach Crizotinib: Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib (LoE: k.A., GoR: k.A.; Indikationserweiterung von Crizotinib für die Erstlinie noch nicht berücksichtigt, daher Vortherapie mit platinbasierter Kombinationschemotherapie in der Erstlinie gefolgt von Crizotinib in der Zweitlinie) [59]

KCE (2013; Crizotinib Indikationserweiterung in der Erstlinie noch nicht berücksichtigt): Crizotinib (starke Empfehlung, niedrige Evidenz) [58]

NCCN (2017): bei Progression unter Crizotinib: Ceritinib oder Alectinib [Kategorie 2A] [7]

NICE (Pathway 2017): Ceritinib [8]

SEOM (2015): Bei Progression unter Crizotinib: Ceritinib (IIB) oder platinbasierte Kombinationschemotherapie (IA) [9]

Fazit:

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die spezifischen Empfehlungen für die Therapie des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC seit der G-BA Beratung zu Alectinib am 10.02.2016 deutlich verändert haben. Der Stellenwert von Ceritinib als therapeutische Option nach Vorbehandlung mit Crizotinib hat stark zugenommen. In den Leitlinien wird Ceritinib als zusätzliche Therapieoption empfohlen. [5-10] Die aktuellen Leitlinien von ESMO und NCCN nennen mit Ceritinib und Alectinib gleich zwei ALK-spezifische Therapien, die nach Progression unter Crizotinib eingesetzt werden können. Auch der G-BA bewertete Ceritinib mit einem beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die bereits mit Crizotinib behandelt wurden. [11]

In Leitlinien, die ausschließlich ALK-unspezifische Aussagen enthalten, wird weiterhin eine platinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen, ebenso wie Docetaxel oder Pemetrexed für Patienten, deren Vorbehandlung bereits eine platinbasierte Kombinationschemotherapie umfasst hat.

Für die Behandlung ab der zweiten Therapielinie wird zudem eine Reihe von neuen Substanzen empfohlen, die erst vor kurzem zugelassen worden sind. Allerdings ist keine der Substan-

zen (Afatinib, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab, Ramucirumab) spezifisch für das ALK-positive fortgeschrittene NSCLC zugelassen und ihr klinischer Stellenwert für das Anwendungsgebiet von Alectinib ist derzeit noch unklar.

Aus Sicht von Roche lässt sich daher in der Gesamtschau der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (5. Kapitel §6 (3) der Verfahrensordnung (VerfO)) ableiten, dass Ceritinib sowohl für Patienten, die noch keine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben, als auch für Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen, als zusätzliche Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.

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.

Verschiedene Informationen wurden den Niederschriften zu den beiden Beratungsgesprächen des G-BA und der Korrespondenz mit dem G-BA entnommen. [2-4]

Es wurden aktuelle Fachinformationen zu den einzelnen Wirkstoffen als Quellen genutzt (siehe Tabelle 3-1).

Zur Identifikation von Leitlinien wurde eine systematische Recherche durchgeführt. Es wurden nationale und internationale Empfehlungen zu medikamentösen Therapien für das fortgeschrittene (ALK-positive) NSCLC recherchiert. Dazu wurden Leitlinien- und Literatur-Datenbanken sowie fachspezifische Internetseiten genutzt.

Leitlinienrecherche

Zur Identifikation von Leitlinien wurde die nachfolgend beschriebene Recherche durchgeführt.

Fragestellung

Für welche medikamentösen Therapien liegen aus nationalen oder internationalen Leitlinien seit 2011 die stärksten Empfehlungen für die Therapie von Patienten mit (ALK+) lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC vor? Die Limitierung auf den 5-Jahres Zeitraum erfolgte zur Sicherstellung der Aktualität der Leitlinien hinsichtlich des Stands des medizinischen Wissens und der Entwicklung der therapeutischen Optionen.

Datenquellen

Die Datenquellen für die Leitliniensuche sind in Tabelle 3-3 beschrieben.

Tabelle 3-3: Datenquellen der Leitliniensuche

Ziel	Ziel ist die Ermittlung von Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem (ALK+) NSCLC
Internetseiten und Datenbanken Zeitraum: ab 2011	<p>Leitliniendatenbanken: AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html) G-I-N (Guidelines International Network) (http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library) NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) SAGE directory (http://www.cancerview.ca/treatmentandsupport/grcmain/grcsage/grcsagesearch/)</p> <p>Literaturdatenbanken: MEDLINE</p> <p>Fachspezifische Internetseiten: American Society of Clinical Oncology (ASCO): http://www.asco.org Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO): http://www.dgho.de Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG): http://www.krebsgesellschaft.de European Society for Medical Oncology (ESMO): http://www.esmo.org National Comprehensive Cancer Network (NCCN): http://www.nccn.org/index.asp National Institute for Health and Care Excellence (NICE): http://www.nice.org.uk/ Cancer Care Ontario (CCO): https://www.cancercare.on.ca/ Comprehensive Cancer Center the Netherlands (INKL): http://www.iknl.nl/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): http://www.sign.ac.uk/</p>

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die jeweiligen Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Begriffe (z.B. „Leitlinie“, „guideline“, „guidance“, „Lungenkrebs“, „lung cancer“, etc. siehe unten) oder nach Möglichkeit entsprechende MeSH-Terms, wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „im Titel / im Abstract“ verwendet. Auf einigen Seiten war die Suche von vorneherein auf Leitlinien eingeschränkt. Fehlten entsprechende Suchmasken, wurde entweder mittels einer einfachen Keyword-Suche oder per Hand gesucht. Als Suchoberfläche für MEDLINE wurde PubMed verwendet.

Ein- und Ausschlusskriterien, Suchbegriffe

Für die Suche nach relevanten Leitlinien wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um ein systematisches Vorgehen bei Suche und Selektion der Leitlinien zu gewährleisten.

Tabelle 3-4: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Beschreibung
Indikation [E1]	Patienten mit (ALK+) fortgeschrittenem NSCLC (Leitlinien/Publicationen spezifisch für Patienten mit EGFR aktivierenden Mutationen werden nicht berücksichtigt).
Therapie [E2]	Arzneimittelbehandlung der Primärerkrankung (keine Behandlung von Nebenwirkungen / komplementärer Erkrankungen); Palliative Therapie (Erst-, Zweit- und weitere Therapielinien). Auf die Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie wird nicht eingegangen.
Sprache [E3]	Englisch oder Deutsch
Publikationsjahr [E4]	Publikation zwischen 2011 und 2016
Population [E5]	Primärregion: Deutschland Sekundärregionen: Europa und Nordamerika, ggf. Australien Aufgrund unterschiedlicher Versorgungskontexte werden andere Regionen (Asien, Südamerika) ausgeschlossen.
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A5]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E5] [A6]: (Mehrfach-) Publikation ohne relevante (Zusatz-) Informationen

Folgende Suchbegriffe wurden u.a. bei den Recherchen herangezogen:

Deutsch:

- #1 Lungenkrebs
- #2 Lungenkarzinom
- #3 Bronchialkarzinom
- #4 NSCLC

Englisch:

- #5 lung cancer
- #6 lung carcinoma
- #7 pulmonary carcinoma
- #8 lung tumor

Je nach Möglichkeit der einzelnen Suchoberfläche wurde eine Eingrenzung bzgl. Sprache (Englisch oder Deutsch) und Publikationsjahr ab 2011 vorgenommen (Siehe auch Einschränkungen beschrieben in der Fußnote von Tabelle 3-5).

Auf einzelnen Seiten von Fachgesellschaften oder Organisationen wurde die entsprechende Seite zur Suche nach Leitlinien / Guidelines geöffnet. Auf der spezifischen Seite wurde nach den obigen Begriffen „NSCLC“ etc. gesucht.

Selektion relevanter Leitlinien

Für jeden Suchlauf wurde die Anzahl Treffer pro durchsuchte Seite dokumentiert (siehe Tabelle 3-5). Die Treffer wurden jeweils unmittelbar hinsichtlich relevanter Leitlinien gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen. Das Aussortieren von Duplikaten erfolgte per Hand.

Auswertung der Leitlinien

Nach diesem Screening auf Basis von Titel bzw. Abstract wurden die verbleibenden Leitlinien der unterschiedlichen Institutionen im Volltext gesichtet. Auf Grundlage der synoptischen Darstellung wurden die Therapien herausgearbeitet, die in den Leitlinien am häufigsten und mit der höchsten Empfehlungsstärke empfohlen werden.

Die in der nachfolgenden Tabelle für die jeweilige Recherche angegebene Anzahl von Treffern in der Spalte „Verwendete Volltexte“ ist nicht um Doppelzählungen bereinigt. Einzelne Leitlinien können bei unterschiedlichen Recherchen identifiziert worden sein. Im Verlauf der Selektion wurden diese doppelt erfassten Quellen bereinigt.

Ergebnisse der Recherche: Trefferanzahl und verwendete relevante Leitlinien

Tabelle 3-5: Ergebnisse der Suchen vom 21., 24., 25.10 und 11.11.2016

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Verwendete Volltexte
Leitliniendatenbanken			
AWMF: http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html	#1	\$19	*0
	#2	\$22	
	#3	\$29	
	#4	\$19	
G-I-N (Guidelines International Network) ^a : http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	#1 OR #2 OR #3 OR #4	\$2	*6 [10, 51, 53, 55, 58, 60]
	#5 OR #6 OR #7 OR #8	\$90	
NGC (National Guideline Clearinghouse): (www.guidelines.gov)	Suche im Menüpunkt Guidelines Summaries/ Clinical Specialty/ by MeSH Tag/ <u>Diseases</u>	\$59	*6 [10, 51, 55, 57, 60, 61]

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Verwendete Volltexte
	(1866) > <u>Neoplasms</u> (494) > <u>Neoplasms by Site</u> (357) > <u>Thoracic Neoplasms</u> (70) > <u>Respiratory Tract Neoplasms</u> (69) > Einschränkung auf Lung Neoplasms (61), Einschränkung auf 2011-2016: (59)		
SAGE directory (in treatment and support) ^b : http://www.cancerview.ca/cv/portal/Home?_afLoop=387066295644000&_afrWindowMode=0&_adf.ctrl-state=149br1i1uc_414	Unter dem Menüpunkt treatment and support: SAGE directory auswählen #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	\$44	*6 [7, 10, 52, 54, 57, 60] ^c
Literaturdatenbanken			
MEDLINE: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	Siehe Tabelle 3-6	\$430	*11 [6, 7, 9, 10, 54-56, 60, 62-64]
Fachspezifische Internetseiten			
American Society of Clinical Oncology (ASCO): http://www.asco.org/	Suche unter dem Menüpunkt „practice and guidelines/quality and guidelines/guidelines/“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung auf “ <i>Lung Cancer</i> ”	\$7	*1 [10]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): http://www.dgho.de	Suche unter dem Onkopedia Leitlinien, Einschränkung auf solide Tumore (https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines)	\$15	*1 [5]
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): http://www.krebsgesellschaft.de	Suche unter deutsche Krebsgesellschaft /Leitlinienprogramm Onkologie / medizinische Leitlinien / Link zu http://leitlinienprogramm-onkologie.de/ Leitlinien/	\$19	*0
European Society for Medical Oncology (ESMO) : http://www.esmo.org/	Suche unter dem Menüpunkt „guidelines“, Einschränkung auf „ <i>Lung and Chest Tumors</i> “	\$11	*2 [6, 59]
Comprehensive Cancer Center the Netherlands (INKL): http://www.iknl.nl/	Suche unter dem Menüpunkt „onkologische zorg/Richtlijnen/ online“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Umstellung auf Englisch/	\$0	*0 Die Leitlinie zum NSCLC ist nicht auf Englisch verfügbar (Revision 07.03.2017)

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Verwendete Volltexte
National Comprehensive Cancer Network (NCCN): http://www.nccn.org/index.asp	Suche unter dem Menüpunkt "NCCN/NCCN guidelines/NCCN guidelines for treatment of cancer by site", entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung auf "Non-Small Cell Lung Cancer"	\$1	*1 [7]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE): http://www.nice.org.uk/	Suche unter dem Menüpunkt "Guidance/conditions and diseases/cancer", entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung auf: <i>lung cancer</i>	\$2 guidelines \$20 NICE technology appraisal guidance	*7 [60-66]
Cancer Care Ontario (CCO): https://www.cancercare.on.ca/	Suche unter dem Menüpunkt „CCO toolbox/Evidence based guidelines/Disease site PEBC reports/ Lung Cancer“, entsprechend der Suchmaske der Seite	\$23	*0
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): http://www.sign.ac.uk/	Suche unter dem Menüpunkt Guidelines/guidelines by topic/Cancer	\$24	*1 [51]
<p>a: Für die Suche bei Guidelines International Network wurde zusätzlich bei der Sprache auf Englisch, Französisch und Deutsch eingeschränkt.</p> <p>b: Suche in SAGE directory: Keywords in <i>title, records, entiredoc, all</i> <i>ICG Terms: lung, General oncology / Document Year: From: 2011, To: 2016</i></p> <p>c: Es wurden die auf den Homepages der Organisationen aktuelleren Versionen der NCCN Leitlinie, der AHS bzw. der CCO verwendet, und nicht die in der Suche identifizierten älteren Versionen.</p>			

Die Suche erfolgte im Oktober/November 2016. Leitlinien, die vor 2016 publiziert wurden, sind in regelmäßigen Abständen gezielt auf eine Aktualisierung überprüft.

Tabelle 3-6: Beschreibung der MEDLINE-Suche nach Leitlinien vom 25.10.2016

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	25.10.2016	
Zeitsegment	Veröffentlicht zwischen 01.01.2011 und 25.10.2016	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
<u>1</u>	Search lung neoplasms[MeSH Terms]	<u>193.716</u>
<u>2</u>	Search lung[MeSH Terms]	<u>245.251</u>
<u>3</u>	Search neoplasms[MeSH Terms]	<u>2.839.652</u>
<u>4</u>	Search (#2 and #3)	<u>28.128</u>
<u>5</u>	Search (cancer*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinom*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract])	<u>2.701.634</u>
<u>6</u>	Search (Lung*[Title/Abstract] OR pulmonar*[Title/Abstract])	<u>869.269</u>
<u>7</u>	Search (guideline*[Title] OR guidance*[Title])	<u>73.032</u>
<u>8</u>	Search (#6 and #5)	<u>253.999</u>
<u>9</u>	Search (#1 or #4 or #8)	<u>316.909</u>
<u>10</u>	Search (#7 and #9)	<u>822</u>
<u>14</u>	Search (#1 or #4 or #8) Filters: Consensus Development Conference; Consensus Development Conference, NIH; Guideline; Practice Guideline	<u>473</u>
<u>15</u>	Search (#10 or #14)	<u>1.065</u>
<u>16</u>	Search carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]	<u>38.625</u>
<u>17</u>	Search NSCLC[Title/Abstract]	<u>27.703</u>
<u>18</u>	Search (non[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract])	<u>45.718</u>
<u>19</u>	Search (#18 and #5)	<u>45.379</u>
<u>20</u>	Search (#19 or #17 or #16)	<u>55.660</u>
<u>21</u>	Search (#20 and #7)	<u>212</u>
<u>25</u>	Search (#19 or #17 or #16) Filters: Consensus Development Conference; Consensus Development Conference, NIH; Guideline; Practice Guideline	<u>163</u>
<u>29</u>	Search (#25 or #21) Filters: English; French; German	<u>281</u>
<u>30</u>	Search (#14 or #10) Filters: English; French; German	<u>973</u>
<u>31</u>	Search (#30 or #29) Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2016/10/25	<u>447</u>

Nach Bewertung der Volltexte ein- / ausgeschlossene Leitlinien

Nach Volltext-Analyse wurden folgende Leitlinien eingeschlossen:

Es wurden 16 relevante Dokumente identifiziert (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Übersicht der identifizierten Leitlinien / Publikationen

Leitlinien-organisation	Titel der Leitlinie
ACCP	Socinski, M. A., Evans, T., Gettinger, S., Hensing, T. A., VanDam Sequist, L. et al. Treatment of stage iv non-small cell 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): e341S-e368S.
AHS	Alberta Health Services (AHS). NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-004 version 6 [online]. Stand: 11.2013. URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf [Zugriff: 07.03.2017]. 2013.
AIOT	de Marinis, F., Rossi, A., Di Maio, M., Ricciardi, S., Gridelli, C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011; 73(1): 1-10.
ASCO	Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2015; 33(30).
CCA	Cancer Council Australia (CCA) Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia. Last Modified 09.2016 [online]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.
CECOG	Brodowicz, T., Ciuleanu, T., Crawford, J., Filipits, M., Fischer, J. R. et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2012; 23(5): 1223-9.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 11.2016. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.
ESMO	Besse, B., Adjei, A., Baas, P., Meldgaard, P., Nicolson, M. et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Annals of Oncology 2014; 25(8): 1475-1484. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016; 27(suppl 5): v1-v27.
KCE	Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F et al. Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Cen-

Leitlinien-organisation	Titel der Leitlinie
	tre (KCE). 2013. KCE Reports 206. D/2013/10.273/56. [online]. Stand: 10.2013. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf [Zugriff: 07.03.2017]. 2013.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 5.2017. © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. [online]. Stand: 26.04.2017. URL: http://www.nccn.org/professionals/ [Zugriff: 26.04.2017]. 2017.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer The diagnosis and treatment of lung cancer: NICE clinical guideline 121 [online]. Stand: 04.2011. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/evidence/full-guideline-181636957 [Zugriff: 07.03.2017]. 2011. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Pathway: Treatment for non-small-cell lung cancer [online]. Stand: 1.2017. URL: https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer [Zugriff: 07.03.2017]. 2017.
SCA	Saskatchewan Cancer Agency (SCA). Provincial Non Small Cell Lung Cancer Treatment Guidelines [online]. Stand: 04.2011. URL: http://www.saskcancer.ca/Non%20Small%20Cell%20Lung%20CPGs%2009-11 [Zugriff: 07.03.2017]. 2011.
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 137 • Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. Stand: 02.0214. URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf [Zugriff: 07.03.2017]. 2014.
SEOM	Garcia-Campelo, R., Bernabe, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. Clinical and Translational Oncology 2015; 17(12): 1020-9.

Folgende Leitlinien wurden nach Volltext-Analyse ausgeschlossen:

Bezjak 2015: Verletzt E1/E2 [67]

Bezjak, A., Temin, S., Franklin, G., Giaccone, G., Govindan, R. et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2015.

Eberhardt 2015: Verletzt E1/E2 [68]

Eberhardt, W. E. E., De Ruyscher, D., Weder, W., Le Péchoux, C., De Leyn, P. et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2015; 26(8): 1573-1588.

Vansteenkiste 2013: Verletzt E1/E2 [69]

Vansteenkiste, J., De Ruyscher, D., Eberhardt, W. E. E., Lim, E., Senan, S. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(suppl 6): vi89-vi98.

Ellis 2014: Verletzt E1/E2 [70]

Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, YC, U. Lung Disease Site Group. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2014 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-9 Version 2. [online]. Stand: 05.2014. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353> [Zugriff: 04.09.2015]. 2014.

Okawara 2013: Verletzt E1/E2 [71]

Okawara G, Mackay JA, Evans WK, Ung, Y. Lung Cancer Disease Site Group. Management of unresected Stage III non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Jan [In review 2011 Sep]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-3 Version 2.2005 IN REVIEW. [online]. Stand: 07.2013. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14204> [Zugriff: 04.09.2015]. 2013.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche. Alecensa®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäss § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-047 zu Alectinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom Stand: 17.08.2015. 2015.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäss § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-176 zu Alectinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom Stand: 26.04.2016. 2016.

4. Vosgerau, U. Beratungsvorgangsnummer 2015-B-176 Alectinib2016.

5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 11.2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.

6. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl 5): v1-v27.

7. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 5.2017. © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility

for their application or use in any way. [online]. Stand: 03.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 26.04.2017]. 2017.

8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Pathway: Treating non-small-cell lung cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer> [Zugriff: 07.03.2017]. 2017.

9. Garcia-Campelo, R., Bernabe, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. Clinical and Translational Oncology 2015; 17(12): 1020-9.

10. Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2015; 33(30).

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2017.

12. Mörth, C., Valachis, A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. Lung Cancer 2014; 84(3): 209-14.

13. TEVA GmbH. Carboplatin-GRY® 10 mg /ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

14. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2014.

15. Sanofi. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

16. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Etopophos® 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 25.03.2017]. 2015.

17. Lilly. Gemzar[®]: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.
18. Baxter Oncology. Holoxan[®]: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.
19. Medac. Mitomycin medac[®]: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
20. Accord Healthcare. Paclitaxel Accord[®] 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_PaclitaxelAccord_MR_2_9.04.2015.pdf [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.
21. Lilly. ALIMTA[®]: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
22. Cell Pharm. ELDISINE[®]: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: http://www.cellpharm.com/fileadmin/user_upload/Fachbereich/Tumortheraeutika/ELDISIN_E_201401_veroeff20140219.pdf [Zugriff: 14.03.2017]. 2014.
23. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE[®] 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2013.
24. Boehringer Ingelheim. GIOTRIF[®] Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
25. Novartis Pharma. Zykadia[®] 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
26. Pfizer. Xalkori[®] 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
27. Roche. Tarceva[®]: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

28. AstraZeneca. IRESSA® 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
29. Boehringer Ingelheim. Vargatef® 100mg/150 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
30. AstraZeneca. TAGRISSO® 40 mg / 80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
31. Roche. Avastin®: Fachinformation [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
32. Lilly. Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
33. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
34. MSD SHARP & DOHME GMBH. KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
35. Lilly. Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [online]. Stand: 08.05.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf [Zugriff: 24.10.2016]. 2014.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [online]. Stand: 05.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_BAnz.pdf [Zugriff: 24.10.2016]. 2015.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2729/2016-10-20_AM-RL-XII_Afatinib_D-226_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib [online]. Stand: 17.12.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2414/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_BAnz.pdf [Zugriff: 24.10.2016]. 2015.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib [online]. Stand: 02.05.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2013.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib [online]. Stand: 15.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2802/2016-12-15_AM-RL-XII_Crizotinib_D-240_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2879/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2017.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –

Necitumumab [online]. Stand: 15.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2702/2016-09-15_AM-RL-XII_Necitumumab_D-221_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib [online]. Stand: 18.06.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2015.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 04.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2733/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib [online]. Stand: 15.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) [online]. Stand: 02.02.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2017.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 01.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2696/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_BAnz.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. Stand: 02.02.14. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> [Zugriff: 07.03.2017]. 2014.

52. Saskatchewan Cancer Agency (SCA). Provincial Non Small Cell Lung Cancer Treatment Guidelines [online]. Stand: 04.2011. URL: <http://www.saskcancer.ca/Non%20Small%20Cell%20Lung%20CPGs%2009-11> [Zugriff: 07.03.2017]. 2011.

53. Cancer Council Australia (CCA) Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia. Last Modified 09.2016 [online]. Stand: 04.2015. URL: http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer [Zugriff: 07.03.2017]. 2015.

54. de Marinis, F., Rossi, A., Di Maio, M., Ricciardi, S., Gridelli, C. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011; 73(1): 1-10.

55. Socinski, M. A., Evans, T., Gettinger, S., Hensing, T. A., VanDam Sequist, L. et al. Treatment of stage IV non-small cell 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): e341S-e368S.

56. Brodowicz, T., Ciuleanu, T., Crawford, J., Filipits, M., Fischer, J. R. et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2012; 23(5): 1223-9.

57. Alberta Health Services (AHS). NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-004 version 6 [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> [Zugriff: 07.03.2017]. 2013.

58. Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F et al. Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 206. D/2013/10.273/56. [online]. Stand: 10.2013. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf [Zugriff: 07.03.2017]. 2013.

59. Besse, B., Adjei, A., Baas, P., Meldgaard, P., Nicolson, M. et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 2014; 25(8): 1475-1484.

60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer The diagnosis and treatment of lung cancer: NICE clinical guideline 121 [online]. Stand: 04.2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/evidence/full-guideline-181636957> [Zugriff: 11.11.2016]. 2011.

61. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for previously treated nonsmall-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. NICE technology appraisal guidance 296 [online]. Stand: 09.2013. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296/resources/crizotinib-for-previously-treated-nonsmallcell-lung-cancer-associated-with-an-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-82600736749765> [Zugriff: 11.11.2016]. 2013.

62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 347 [online]. Stand: 07.2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-82602612880837> [Zugriff: 11.11.2016]. 2015.

63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 403 [online]. Stand: 08.2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403> [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 411 [online]. Stand: 09.2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411> [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

65. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ceritinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 395 [online]. Stand: 06.2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta395?unlid=7240742662016870389> [Zugriff: 11.11.2016]. 2016.

66. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE technology

appraisal guidance 406 [online]. Stand: 09.2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406> [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

67. Bezjak, A., Temin, S., Franklin, G., Giaccone, G., Govindan, R. et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(18): 2100-2105.

68. Eberhardt, W. E. E., De Ruyscher, D., Weder, W., Le Péchoux, C., De Leyn, P. et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2015; 26(8): 1573-1588.

69. Vansteenkiste, J., De Ruyscher, D., Eberhardt, W. E. E., Lim, E., Senan, S. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(suppl 6): vi89-vi98.

70. Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, YC, U. Lung Disease Site Group. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2014 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-9 Version 2. [online]. Stand: 05.2014. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353> [Zugriff: 25.10.2016]. 2014.

71. Okawara G, Mackay JA, Evans WK, Ung, Y. Lung Cancer Disease Site Group. Management of unresected Stage III non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Jan [In review 2011 Sep]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-3 Version 2.2005 IN REVIEW. [online]. Stand: 07.2013. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14204> [Zugriff: 25.10.2016]. 2013.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Lungenkarzinom

Lungenkarzinome gehören zu den häufigsten Krebserkrankungen. Im Jahr 2013 betrug die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland 53.500 Patienten. Bei Männern ist Lungenkrebs mit einem Anteil von 25 % die häufigste krebsbedingte Todesursache, bei Frauen nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste mit einem Anteil von 15 %. [1, 2]

Das Lungenkarzinom hat seinen Ursprungsort im respiratorischen Epithel. Es werden zwei histologische Hauptformen unterschieden: Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-Small-Cell-Lung-Cancer; NSCLC) ist mit etwa 81 % am häufigsten vertreten (siehe Abschnitt 3.2.3), mit 10 – 15 % kommt das kleinzellige Lungenkarzinom (Small-Cell-Lung-Cancer; SCLC) seltener vor. Weitere Formen wie Karzinoide nehmen nur einen geringen Anteil unter 5 % ein. [3] Die Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC ist klinisch besonders wichtig, da zur Behandlung unterschiedliche Strategien verfolgt werden. [4]

Innerhalb der Gruppe der NSCLC bilden Adenokarzinome mit 40 % den häufigsten Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit 25 – 30 %, großzelligen Karzinomen mit 10 – 15 % und anderen Subtypen mit zusammen weniger als 15 %. [3] Die Einteilung des NSCLC anhand molekularpathologischer Charakteristika, wie beispielsweise unterschiedlicher krebsfördernder Veränderungen des Zellgenoms gewinnt zunehmend an Bedeutung. Es sind besonders solche Veränderungen von Interesse, die eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien ermöglichen oder die selbst als therapeutisches Ziel dienen können. [5-8]

Als häufigste molekulare Abweichung finden sich bei etwa 30 % der Patienten mit pulmonalen Adenokarzinomen Mutationen des Kirsten Rat Sarcoma-Gens (KRAS). [9] Der KRAS-Nachweis ist diagnostisch relevant, da diese Mutation das gleichzeitige Vorhandensein von anderen krebsfördernden Veränderungen des Zellgenoms, z. B. eine Mutation der Tyrosinkinase-Domäne des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) oder eine Translokation der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), nahezu ausschließt. [5, 6]

Darüber hinaus sind bei etwa 10 – 15 % der kaukasischen Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom Mutationen des EGFR festzustellen. [9, 10] Sie bieten eine Zielstruktur für

die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren. [11-16] Auf diese Weise lässt sich die Prognose von Patienten mit einem EGFR-positiven NSCLC verbessern. Als weitere krebsfördernde genetische Veränderungen des NSCLC wurden bei jeweils etwa 1 – 3 % der Patienten molekulare Veränderungen des ROS proto-oncogene 1-Gens (ROS1), der intrazellulären Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), des Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase (BRAF)-Gens und des Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-Gens identifiziert. [9, 17] Für die genannten molekularen Veränderungen gibt es bereits zielgerichtet wirkende Medikamente (ROS1) bzw. Medikamente, die sich in der klinischen Entwicklung befinden. [18]

Eine weitere krebsauslösende genetische Veränderung ist die Translokation des anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Gens. ALK-Translokationen wurden erstmals 1997 beim anaplastischen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom entdeckt. [19-21] Im Jahr 2007 wurde die Translokation des ALK-Gens auch beim NSCLC beschrieben. [22] Beim NSCLC weisen etwa 5 % aller Patienten ein aus einer Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf. [23-31] Durch ALK-Translokationen induzierte Fusionen des ALK-Gens mit dem Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4-Gen (EML4-Gen) fördern das Tumorwachstum durch Anregung der Zellproliferation und Hemmung der Apoptose. [22, 32-37]

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines ALK-positiven NSCLC sind nicht bekannt. Die ALK-Translokation tritt häufiger bei Adenokarzinomen als bei Plattenepithelkarzinomen auf. Außerdem tritt eine ALK-Translokation häufiger bei jüngeren Patienten, bei Frauen und bei Patienten ohne EGFR- oder KRAS-Mutationen auf. [36, 38, 39] Das Rauchverhalten hat keinen Einfluss auf die Inzidenz des ALK-positiven NSCLC. [36, 40] Aus den Patientencharakteristika lassen sich umgekehrt jedoch keine Rückschlüsse auf das Vorhandensein eines ALK-positiven NSCLC ziehen. [41, 42] Das ALK-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische ALK-Inhibitoren gehemmt werden. [18, 22, 43-45]

Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs

Beim Lungenkarzinom treten Symptome häufig erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Zu den häufigen Symptomen zählen Husten, Gewichtsverlust, Dyspnoe und Brustschmerzen (Tabelle 3-8). [46] Lokale Infiltrationen können zu Verlegungen der Atemwege, Befall mediastinaler Lymphknoten, Verengung der oberen Drosselvene oder Gefäßeinbrüchen führen. Das ALK-positive NSCLC weist dabei kein abweichendes klinisches Symptommuster auf.

Tabelle 3-8: Klinische Symptome des Lungenkarzinoms (modifiziert nach Spiro et al. [46])

Symptom	Häufigkeit (%)
Husten	8 – 75
Gewichtsverlust	0 – 68
Dyspnoe	3 – 60
Brustschmerzen	20 – 49
Bluthusten	6 – 35
Knochenschmerzen	6 – 25
Trommelschlegelfinger („Clubbing“)	0 – 20
Fieber	0 – 20
Schwäche	0 – 10

Etwa 70 % der Patienten mit Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. [47] Diese Patienten haben generell eine schlechte Prognose. Die Überlebenschancen sinkt mit fortschreitendem Krankheitsstadium deutlich. [48] Die Prognose des unbehandelten NSCLC ist mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten (95 % KI 5,87 – 8,42) ungünstig. [49] Unter Berücksichtigung behandelter Patienten liegen die gemittelten 5-Jahres-Überlebensraten laut Daten des Tumorregisters München aus den Jahren 1998 – 2012 nur bei 18,3 % der betroffenen Männer und 20,3 % der betroffenen Frauen. [50] Für die Zielpopulation, Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, wurden in epidemiologischen Krebsregistern bislang keine Daten separat erfasst.

Bei etwa 40 % der Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium liegt bei Diagnosestellung bereits eine extrathorakale Metastasierung vor. Fernmetastasen können prinzipiell alle Organsysteme betreffen. Bevorzugt treten Metastasen in Lymphknoten, Knochen, Leber, Nebennieren und Gehirn auf. [4, 51] Bei 70 % aller Patienten, die sich mit symptomatischen Hirnmetastasen vorstellen, ist ein Lungenkarzinom die Ursache. [52] Speziell beim NSCLC entwickeln bis zu zwei Drittel der Patienten Hirnmetastasen in ihrem Krankheitsverlauf. [53] Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC wird in der Literatur eine Inzidenz für Hirnmetastasen von 25 – 40% berichtet. [43, 54-56] Diese steigt mit Fortschreiten der Tumorerkrankung auf 45 – 70 % an. [18, 57-59]

Das Auftreten von Hirnmetastasen hängt von vielen Faktoren wie Krankheitsstadium, histologischem Subtyp des Lungenkarzinoms, Tumorbiologie und Vortherapie ab. [4, 60] Für das NSCLC konnte gezeigt werden, dass Hirnmetastasen nach Erstdiagnose innerhalb von 8,5 Monaten bis 14,3 Monaten auftreten. [61, 62] Studien zeigen, dass sich bei Patienten unter Chemotherapie das Volumen von Hirnmetastasen im Median nach knapp 2 Monaten verdoppelt. [63]

Hirnmetastasen können viele Symptomen auslösen, wie Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, kognitive Defizite, Ataxie, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen. [4, 64-67] Sie stellen neben dem Primärtumor eine weitere gravierende Belastung dar und reduzieren die Lebensqualität zusätzlich. [68-71] Nicht alle Hirnmetastasen verursachen Symptome, allerdings führt eine Tumorprogression lokalisationsabhängig insbesondere aufgrund der physiologischen Grenzen bei intrakranieller Volumenzunahme zu Symptomen.

Der Einfluss symptomatischer und asymptomatischer Hirnmetastasen auf die Prognose ist unklar. Eine retrospektive Studie an NSCLC Patienten zeigt hinsichtlich Größe, Lokalisation der Metastasen, Vorhandensein eines Begleitödems, Hämorrhagien, Nekrosen oder Schwere der Metastasierung keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen Hirnmetastasen. [72] Aussagen zum Gesamtüberleben von Patienten mit symptomatischen und mit asymptomatischen Hirnmetastasen sind nicht eindeutig. Eine Studie an nicht vortherafierten NSCLC Patienten berichtet keine Unterschiede im Gesamt- und 1-Jahres-Überleben. [60] Eine weitere Untersuchung zeigt für asymptomatische Patienten ein längeres Überleben gegenüber symptomatischen Patienten. Zudem bilden zuvor asymptomatische Patienten über die Zeit seltener neurologische Symptome aus als Patienten, die bereits zu Beginn der Untersuchung symptomatisch waren. [73]

Diagnose

Die Diagnostik bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom umfasst [4]:

- Anamnese (inklusive Berufs- und Raucheranamnese) mit Erfassung des Zigarettenkonsums in Packungsjahren (ein „pack year“ = Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen [à 20 Stück] multipliziert mit der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde)
- Klinische Untersuchung mit gezielter Ausbreitungsdiagnostik unter Berücksichtigung klinischer Symptome
- Beurteilung des Allgemeinzustandes nach dem ECOG-Performance-Status (siehe Tabelle 3-9) [74] und Laboruntersuchungen wie Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber- / Nierenwerte, Gerinnungswerte
Eine routinemäßige Bestimmung von Protein-/Peptid-Tumormarkern aus dem Blut wird wegen geringer Spezifität und Sensitivität nicht empfohlen. [75]

Tabelle 3-9: Allgemeinzustand nach ECOG/WHO-Performance-Status [74]

ECOG/WHO-Performance-Status	Grad
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	2
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, mehr als 50% bettlägerig	3
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4
Tod	5

Die erweiterte Diagnostik umfasst gegebenenfalls

- eine Spiral-Computertomografie (CT) von Thorax, Oberbauch, Leber und Nebennieren
- eine Bronchoskopie mit Entnahme von Gewebeproben. Die zytologische Untersuchung der Biopsate ist zur Diagnosesicherung [76, 77] und Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar und therapiebestimmend. [78]

Die Stadieneinteilung orientiert sich an Lymphknotenstatus und Fernmetastasen und bildet die Grundlage für Prognose und Therapie des Lungenkarzinoms. Die Stadienbestimmung erfolgt individuell mit Hilfe von

- Pleurapunktion,
- Oberbauchsonographie,
- Positronenemissionstomographie mit Computertomographie (PET-CT),
- endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie,
- Mediastinoskopie und
- Knochenszintigraphie
- Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels ist wegen der Häufigkeit von Hirnmetastasen beim NSCLC besonders wichtig. [79]

Die aktuelle Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt einheitlich für alle Entitäten nach der TNM-Kategorisierung (siehe Tabelle 3-10). Diese berücksichtigt die Tumorgröße (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und (Fern-)Metastasen (M). Die bis dato

gültige Version der TNM-Klassifikation gemäß den Kriterien des IASLC Lung Cancer Staging Projects [80] wurde am 1.1.2017 durch eine überarbeitete und ergänzte Version ersetzt. [25, 81-83]

Die TNM-Kategorie stellt die Grundlage für die Stadieneinteilung der Union International Contre le Cancer (UICC) dar (siehe Tabelle 3-11), die auch in den Therapieleitlinien Anwendung findet. [4, 25, 84, 85] Auch hier wurde die bis dato gültige Fassung (UICC 7) am 1.1.2017 durch eine aktualisierte Fassung (UICC 8) abgelöst. [25, 86]

Tabelle 3-10: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition [87]		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition [25, 81-83]	
T	Tx	<ul style="list-style-type: none"> Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar 		
	T0	<ul style="list-style-type: none"> Kein Anhalt für Primärtumor 		
	Tis	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma in situ 	Tis	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma in situ
	T1	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt 	T1	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
			T1a (mi)	<ul style="list-style-type: none"> Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser < 2 cm 	T1a	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 2 < 3 cm 	T1b	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 1 oder ≤ 2 cm
			T1c	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 2 oder ≤ 3 cm
	T2	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 3 < 7 cm <u>oder</u> Infiltration des Hauptbronchus <u>oder</u> Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> tumorbedingte partielle Atelektase 	T2	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm <u>oder</u> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 3 < 5 cm 	T2a	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 3 aber ≤ 4 cm
	T2b	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 5 < 7 cm 	T2b	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm
	T3	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 7 cm oder Infiltration von Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Carina, aber ohne Beteiligung der Carina Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen 	T3	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	<ul style="list-style-type: none"> Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina 	T4	<ul style="list-style-type: none"> größter Durchmesser > 7 cm oder <u>mit</u> direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition [87]		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition [25, 81-83]	
		<ul style="list-style-type: none"> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen 		Carina <ul style="list-style-type: none"> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N	Nx	<ul style="list-style-type: none"> Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden 		
	N0	<ul style="list-style-type: none"> keine Lymphknotenmetastasen 	N0	<ul style="list-style-type: none"> keine Lymphknotenmetastasen
	N1	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten 	N1	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten
	N2	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten 	N2	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten 	N3	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M	Mx	<ul style="list-style-type: none"> Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden. 		
	M0	<ul style="list-style-type: none"> keine Fernmetastasen 	M0	<ul style="list-style-type: none"> keine Fernmetastasen
	M1	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen 	M1	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss 	M1a	<ul style="list-style-type: none"> separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss
	M1b	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen 	M1b	<ul style="list-style-type: none"> isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
				M1c

Tabelle 3-11: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC7 [4, 25, 84, 85]				Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8 [25, 86]			
Stadium	T	N	M	Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0	IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
				IA2	T1b	N0	M0
				IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a/b T2a T2b	N1	M0	IIA	T2b	N0	M0
		N1	M0				
		N0	M0				
IIB	T2b T3	N1	M0	IIB	1a-c T2a T2b T3	N1	M0
		N1	M0				
		N0	M0				
IIIA	T1a/b T2a/b T3 T4	N2	M0	IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2	M0
		N2	M0				
		N1/2	M0				
		N0/1	M0				
IIIB	T4 jedes T	N2	M0	IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3	M0
		N3	M0				
		N2	M0				
		N2	M0				
				IIIC	T3 T4	N3	M0
						N3	M0
IV	jedes T jedes T	jedes N	M1a	IVA	jedes T jedes T	jedes N	M1a
		jedes N	M1b				
				IVB	jedes T	jedes N	M1c

Die Testung auf molekularpathologische Veränderungen, wie die ALK-Translokation, sollte möglichst bei allen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus sowie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei Nie- oder Leichtrauchern (< 10 Packungsjahre und > 15 Jahre Rauchstopp) vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen. [25] Eine Voraussetzung für die zielgerichtete Behandlung des ALK-positiven NSCLC ist der Nachweis von ALK-Fusionsgenen. Die Diagnostik erfolgt mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), immunhistochemischer Nachweisverfahren (IHC) oder reverser Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Der Nachweis einer ALK-Gentranslokation mittels FISH hat sich in den letzten Jahren in der klinischen Versorgung etabliert. Daneben hat sich der Nachweis des ALK-Fusionsgens mittels IHC etabliert. [88] Laut aktueller Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Pathologie und der Arbeitsgrup-

pe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) ist das IHC-Testverfahren für den Nachweis der ALK-Aktivierung primär ausreichend. Lediglich bei vereinzelt vorkommenden, fraglichen Fällen sollte eine FISH-Analytik angeschlossen werden. [89]

Charakterisierung der Zielpopulation

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC stellen die Zielpopulation für die Anwendung von Alectinib dar. Sie befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Dies umfasst Patienten in Stadium IIIB bis IV (Tumorstadien nach UICC7). [84, 85] Obwohl der Krankheitsverlauf beim ALK-positiven NSCLC vergleichbar ist mit dem Verlauf des Lungenkarzinoms allgemein, sind ALK-positive Patienten deutlich jünger und besitzen einen höheren Frauenanteil als der durchschnittliche Lungenkrebspatient. ALK-positive Patienten sind zum großen Teil Nicht- bzw. Nieraucher. Dem gegenüber hat der Tabakkonsum einen großen Einfluss auf die Inzidenz des Lungenkarzinoms allgemein.

Gemäß Anwendungsgebiet wurden die Patienten der Zielpopulation mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib vorbehandelt. Basierend auf dem Anwendungsgebiet von Crizotinib können die Patienten vor der Behandlung mit Crizotinib bereits andere Therapien erhalten haben.

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.

Die Zielpopulation umfasst Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden. Sie ist untergliedert nach der Art der Vortherapie in eine Teilpopulation, die Patienten mit alleiniger Crizotinib-Vorbehandlung einschließt, und eine Teilpopulation, in der die Patienten vor der Behandlung mit Crizotinib bereits andere Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 3.1). Für alle Patienten der Zielpopulation besteht eine palliative Therapieindikation. Die Reduktion tumorbedingter Symptome, der Erhalt der Lebensqualität, die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und die Verlängerung der Überlebenszeit sind gemäß Leitlinien die priorisierten Behandlungsziele. [4, 24, 25, 30] Die Therapieentscheidung wird zudem auch durch die Verträglichkeit der Therapie beeinflusst. Demzufolge ist nicht zuletzt die Therapieverträglichkeit ein wichtiger Entscheidungsfaktor, der individuell für jeden Patienten unterschiedlich bedeutsam sein kann und von Erfahrungen mit früheren Therapien und Beeinträchtigungen des Alltags hierdurch abhängig ist. [90, 91]

Im Folgenden werden die derzeitigen Behandlungsoptionen dargestellt. Der therapeutische Bedarf wird innerhalb der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit beschrieben. Dort werden die Behandlungserfolge der derzeitigen Therapien für die Zielpopulation dargestellt. Dies erfolgt in Abhängigkeit der Vortherapie für jede Teilpopulation (siehe Abschnitt 3.1).

Derzeitige Behandlungsoptionen

Patienten der Zielpopulation wurden mit Crizotinib, einem ALK-Inhibitor, behandelt und können vor der Behandlung mit Crizotinib bereits andere Therapien erhalten haben. Für diese Patienten stehen aktuell unterschiedliche Chemotherapien und ein ALK-Inhibitor (Ceritinib) als weitere Behandlungsoption zur Verfügung. Da sich die Patienten der Zielpopulation im fortgeschrittenen Stadium befinden, besteht keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung oder Radiochemotherapie. [92] Zu den etablierten Chemotherapien der Erstlinienbehandlung des NSCLC gehören Kombinationsmöglichkeiten der Platinderivate Cisplatin oder Carboplatin mit einem Zytostatikum der dritten Generation (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin). Patienten, die bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, können nachfolgend eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed erhalten. [4, 24, 25, 30] Kommen Patienten nicht mehr für eine Chemotherapie in Frage, können sie symptombezogen im Rahmen von Best-Supportive-Care (BSC) behandelt werden. [4] Für die zielgerichtete Therapie von Crizotinib-vorbehandelten Patienten wurde im Jahr 2015 der ALK-Inhibitor Ceritinib von der EMA zugelassen. [93] Diese Therapie wird bereits in einigen Leitlinien empfohlen. [24, 25, 30, 31, 94, 95] Bei Pati-

enten mit Hirnmetastasen können diese zusätzlich zur systemischen Therapie auch mit Strahlentherapien, wie Ganzhirnstrahlentherapie oder stereotaktische Radiotherapie, behandelt werden. [4, 24, 25, 30]

Begrenzte Überlebenszeit unter aktuellen Therapieoptionen

Obwohl für das NSCLC mehrere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, handelt es sich um eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose und geringer Überlebenszeit. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt allgemein bei 30 – 40 %, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 10 – 15 %. [24] Unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erreichen Patienten mit NSCLC ein medianes Überleben von acht bis zehn Monaten. [24] Patienten, die bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, erreichen unter Therapie mit Docetaxel ein medianes Überleben von sieben Monaten. [96] Patienten mit vergleichbarer Vorbehandlung zeigen unter BSC ein medianes Überleben von fünf Monaten. [96] Die zielgerichtete Therapie mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib ermöglicht Patienten mit ALK-positivem NSCLC ein medianes Überleben von 15 bzw. 18 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 64 % bzw. 67 %. [97, 98]

Ein wichtiger Grund für die Wahl einer Therapie ist besonders für Patienten mit gutem Allgemeinzustand und für junge Patienten die Aussicht auf eine Verlängerung ihres Überlebens. Diese Patienten stehen oft im Arbeitsleben oder haben Kinder zu versorgen und hoffen auf eine bessere Therapie in der Zukunft. [91] Obwohl die bisher verfügbaren zielgerichteten Therapien im Gegensatz zu Chemotherapie oder BSC zu einer deutlichen Verlängerung des Überlebens geführt haben, bleibt die Prognose von Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC unter Behandlung mit den aktuellen Therapieoptionen weiterhin ungünstig. Es besteht ein großer Bedarf an neuen Behandlungen, die die Prognose verbessern und eine Aussicht auf eine weitere Lebensverlängerung bieten können.

Zunahme der Symptomlast im Verlauf der Erkrankung

Das fortgeschrittene NSCLC wird von Symptomen wie Husten, Gewichtsverlust, Dyspnoe und Brustschmerzen begleitet, die die Patienten belasten und ihr tägliches Leben beeinträchtigen. [46, 99, 100] Die Symptome können sowohl durch den Primärtumor als auch durch Metastasen hervorgerufen werden und sind zum großen Teil durch deren Größe und Ausbreitung bedingt. [4, 101] Ein wesentliches Ziel der Therapie des NSCLC besteht daher in der Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums, um die Beschwerden der Patienten zu lindern oder hinauszuzögern. [101] Ein Therapieansprechen ist Voraussetzung, um Einfluss auf das Tumorwachstum nehmen zu können. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen kann jedoch nur ein begrenztes Ansprechen auf die Behandlung erreicht werden. Für ALK-positive Patienten zeigt sich unter der platinbasierten Kombinationschemotherapie eine Ansprechrates von 45 %. [102] Bei ALK-positiven Patienten, die nach einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und Crizotinib in der nachfolgenden Therapielinie mit Docetaxel oder Pemetrexed behandelt werden, sinkt die Ansprechrates auf 7 %. [103] Von Patienten, die mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib behandelt werden, sprechen 46 % bzw. 36 % auf die Behandlung an. [103, 104]

Neben dem Ansprechen auf eine Therapie gibt auch das progressionsfreie Überleben einen Hinweis darauf, in welchem Maße die Therapie das Tumorwachstum kontrollieren kann und damit einen Einfluss auf die Symptomlast hat. Die Behandlung mit platinbasierten Kombinationschemotherapien ermöglicht ALK-positiven Patienten ein progressionsfreies Überleben von sieben Monaten. [102] ALK-positive Patienten, die nach einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und Crizotinib einen Progress erfahren und mit Docetaxel oder Pemetrexed weiterbehandelt werden, haben ein progressionsfreies Überleben von weniger als einem Monat. [103] Unter Behandlung mit Ceritinib beträgt das progressionsfreie Überleben fünf bzw. sieben Monate. [97, 98, 103]

Die Kontrolle des Tumorwachstums kann für einen gewissen Zeitraum eine Symptomverschlechterung verzögern. In einer Studie zu platinbasierter Kombinationschemotherapie betrug die Zeit bis zur Verschlechterung von Lungenkarzinom-typischen Symptomen wie Brustschmerz knapp sieben Monate und für Dyspnoe einen Monat. Das Symptom Husten verschlechterte sich bei 32 % der Studienteilnehmer; der Median wurde nicht erreicht. In der gemeinsamen Betrachtung dieser drei Symptome zeigt sich, dass sich bereits nach einem halben Jahr mindestens eines der Symptome bei den Patienten verschlechtert hat. [105] In der späteren Therapielinie mit Docetaxel oder Pemetrexed verschlechterten sich Brustschmerz nach knapp sechs Monaten und Dyspnoe nach zwei Monaten. Bei Husten trat eine Verschlechterung nach neun Monaten ein. Auch hier zeigt die kombinierte Auswertung, dass die Patienten bereits nach weniger als eineinhalb Monaten in mindestens einem Symptom eine Verschlechterung erleiden. [106]

Wie diese Ergebnisse zeigen, gibt es aktuell keine Behandlung, die die Tumorlast und die damit assoziierten Symptome über längere Zeit wirksam reduzieren bzw. verzögern kann. Für Patienten mit NSCLC sind gerade die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorbedingten Symptomen sehr wichtige Aspekte für die Wahl ihrer Therapie. [90, 107] Die Priorisierung zwischen progressionsfreiem Überleben und Symptomreduktion ist dabei abhängig vom klinischen Zustand und der Beeinträchtigung des Patienten in seiner aktuellen Lebenssituation. Vor allem Patienten, die nur gering durch ihre Symptome belastet sind, stellen eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in den Mittelpunkt ihrer Entscheidung. [107] Der Bedarf nach einer Therapie, die das Tumorwachstum und damit auch die Symptomlast der Patienten langfristig kontrollieren kann, ist hoch.

Abnahme der Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung

Im Verlauf der Erkrankung und vor allem unter Therapie nimmt auch die Lebensqualität der Patienten kontinuierlich ab. Während der Behandlung der ALK-positiven Patienten mit platinbasierter Kombinationschemotherapie wird eine Verschlechterung der Lebensqualität bereits nach weniger als einem Monat beobachtet. [105] Die Chemotherapie-vorbehandelten Patienten berichten unter einer weiteren Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed nach knapp drei Monaten von einer verringerten Lebensqualität. [106]

Wie sich hier zeigt, sind die Patienten sehr stark durch ihre Erkrankung und auch therapiebedingt in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Besonders Patienten mit Nebenwirkungen unter

einer Chemotherapie priorisieren eine Behandlung mit möglichst geringem Einfluss auf das alltägliche Leben und mit Erhalt ihrer Lebensqualität bis zuletzt. [91]

Der Erhalt der Lebensqualität im Krankheitsverlauf gelingt unter den derzeitig verfügbaren Therapien nicht, die schon baldige Abnahme der Lebensqualität ist klinische Realität. Wird die Lebensqualität bereits therapiebedingt eingeschränkt, bleibt das Ziel eines möglichst langen Erhalts der Lebensqualität unerreichbar. Hierfür sind neue Therapieoptionen gefordert.

Zusätzliche Beeinträchtigung bei Hirnmetastasen

Das Gehirn ist ein bevorzugter Ort der sekundären Metastasierung des ALK-positiven NSCLC (siehe Abschnitt 3.2.1). Für Patienten stellen Hirnmetastasen eine hohe zusätzliche Belastung dar. Abhängig von Größe und Lokalisation können sie sich in Symptomen wie z. B. Sprach-, Gang- und Sehstörungen oder Lähmungserscheinungen (Hemiparese, Aphasie, Ataxie) äußern. Auch Kopfschmerzen, neurokognitive Defizite, epileptische Anfälle, Hirndruckzeichen oder eine Stammhirnsymptomatik treten vermehrt auf. [4, 65-67] Speziell für Patienten mit Hirnmetastasen sind Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums entscheidende Therapieziele, um die Symptome zu reduzieren und die Lebensqualität zu erhalten. [4, 90, 99-101]

Für die Behandlung der Hirnmetastasen stehen sowohl systemische Therapien als auch strahlentherapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Bei NSCLC-Patienten führen platinbasierte Kombinationschemotherapien zu einem zerebralen Ansprechen¹ von 33 % bis 42 %. [109-111] Chemotherapie- und Crizotinib-vorbehandelte Patienten zeigen ein zerebrales Ansprechen¹ von 3 % unter einer weiteren Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. [103] Insgesamt stellt die systemische Chemotherapie aufgrund eingeschränkter Liquor-Gängigkeit keine zufriedenstellende Behandlungsoption für Hirnmetastasen dar. [112] Für Ceritinib zeigt sich ein zerebrales Ansprechen¹ von 10 % bis 31 %. [103, 104]

Als strahlentherapeutische Maßnahmen kommen für Patienten mit NSCLC und Hirnmetastasen die Ganzhirnbestrahlung (WBRT, Whole Brain Radiotherapy) oder die stereotaktische Radiochirurgie (SRS, Stereotactic Radiosurgery) in Frage. Neben ihrer limitierten Wirksamkeit können radiologische Behandlungen von Hirnmetastasen jedoch auch zu neurokognitiven Veränderungen führen. [113] Die Radiotherapie ist begleitet von kurzfristigen und langfristigen Nebenwirkungen. Akute Exazerbationen von peritumoralen Ödemen können innerhalb weniger Wochen zu Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit und Haarausfall führen. Somnolenz, Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses oder eine akute Leukenzephalopathie können typischerweise innerhalb von sechs Monaten nach der Therapie auftreten. Nach mehr als sechs Monaten kann es zu einem strahlenbedingten Absterben des Nervengewebes (Radionekrose), Gefäßschädigungen sowie Entmarkung der Nervenzellen (Demyelinisation) kommen, die sich in Symptomen wie Gedächtnisverlust, Stimmungsschwankungen, verminderter

¹zerebrales Tumoransprechen nach RECIST V1.1

108. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-47.

Konzentrationsfähigkeit sowie in reduzierter kognitiver Kontrolle äußern. Vor allem die Spätfolgen sind meist irreversibel, progredient und können tödlich verlaufen. [67] Sie werden vorwiegend bei der WBRT beobachtet. [114, 115] Das Ansprechen unter WBRT betrug in Studien 40 % und die mediane Überlebenszeit sechs bzw. sieben Monate. [4, 113] Allerdings ließ sich die Lebensqualität durch die WBRT nicht verbessern, sondern höchstens erhalten. In vielen Fällen verschlechterte sie sich. [68, 114, 116] Mit Hilfe der SRS kann die Überlebenszeit auf ein Jahr verlängert werden. Sie ist allerdings nur bei wenigen Patienten mit einer limitierten Zahl und Größe der Hirnmetastasen indiziert. [117, 118]

Mit den aktuellen Therapieoptionen lässt sich das Wachstum von Hirnmetastasen nur für kurze Zeit aufhalten. Für diese Therapien ist zusätzlich das Risiko zu beachten, dass sie trotz Wirksamkeit die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen. Dies zeigt den hohen therapeutischen Bedarf an einer dauerhaft wirksamen Therapie von Hirnmetastasen.

Therapiebedingte Beeinträchtigungen

Therapiebedingte Nebenwirkungen treten auch bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC auf. Vor allem zytotoxische Chemotherapeutika können zu starken Beeinträchtigungen führen. Platinhaltige Zytostatika (Cisplatin und Carboplatin) zeigen gegenüber einer platinfreien Therapie ein nahezu verdoppeltes Risiko für Anämie und Neutropenie und ein etwa verdreifachtes Risiko für Thrombozytopenie, Nephrotoxizität, Übelkeit und Erbrechen. [119] Eine platinbasierte Kombinationschemotherapie brechen mehr als 14 % der ALK-positiven NSCLC-Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. [105] Der Einsatz von Docetaxel oder Pemetrexed ist häufig von Übelkeit und Fatigue begleitet. [43] Hier brechen 20 % der Patienten die Therapie ab. [106] Die Gabe des ALK-Inhibitors Ceritinib führt sehr häufig zu Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, abdominalen Schmerzen und Appetitlosigkeit. [98] Diarrhoe wurde bei 72 % bzw. 84 % der Patienten beobachtet, Übelkeit bei 66 % bzw. 80 % und Erbrechen bei 52 % bzw. 63 % der Patienten. Aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendeten 10 % bzw. 16 % der Patienten die Behandlung mit Ceritinib vorzeitig. [103, 104]

Auch wenn nicht alle unerwünschten Ereignisse zum Therapieabbruch führen, beeinträchtigen besonders Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe die Patienten. Neben den therapeutischen Zielen sind auch Beeinträchtigungen durch therapiebedingte Nebenwirkungen entscheidungsrelevant. [90] Mit den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen ist es somit einem Teil der Patienten aufgrund von Unverträglichkeit nicht möglich, ihre Therapie wie geplant durchzuführen. Dies zeigt den sehr hohen Bedarf an wirksamen, besser verträglichen Therapieoptionen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Alectinib

Die Prognose für das ALK-positive NSCLC ist ungünstig. Sie ist beeinflusst durch das Stadium der Erkrankung, dem Allgemeinzustand des Patienten und der Art der Vortherapien. Bei der Entscheidung für eine Therapie verfolgen die Patienten mehrere Ziele. Sie wollen ihr Leben verlängern bzw. eine möglichst große Zeitspanne bis zum Progress erleben und ihr Leben sollte weniger von Symptomen und unerwünschten Ereignissen beeinträchtigt sein. [90, 91, 107] Diese Ziele finden sich in den Empfehlungen zur palliativen Therapie für Patienten mit

ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC wieder. Beim ALK-positiven NSCLC sollte zudem ein besonderes Augenmerk auf die zerebralen Metastasierungen gelegt werden, selbst wenn die Patienten asymptomatisch sind. [25]

Für die Behandlung von ALK-positiven Patienten, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt wurden, stehen derzeit mehrere Chemotherapien und Ceritinib zur Verfügung. Ihr Einsatz wird unter anderem von unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen begleitet. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe treten bei vielen Patienten auf und können zu Dosisreduktionen und Therapiepausen führen. Besonders unter Ceritinib sind mehr als zwei Drittel der Patienten stark durch Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe belastet. [103] Die Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Die Therapie verfolgt keinen kurativen Ansatz mehr. Daher sollte das Therapieziel für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eine wirksame und gleichzeitig gut verträgliche Behandlung sein, die den Patienten ohne weitere Beeinträchtigungen begleitet.

Die Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen ist unter den aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen schlecht. Der systemischen Chemotherapie sind hier sehr starke Grenzen gesetzt. Auch die strahlentherapeutischen Optionen sind begleitet von zusätzlichen unerwünschten Wirkungen und zeigen nur begrenzte Wirksamkeit. [109-111] Eine Stabilisierung des Zustandes der Patienten mit Hirnmetastasen bzw. eine Verzögerung oder Verhinderung der Entwicklung von Hirnmetastasen bei Patienten ohne zerebrale Metastasierung sind ein wünschenswertes Therapieziel für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC.

Alectinib ist eine neue effektive Therapieoption für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Alectinib hemmt effektiv das Wachstum von Hirnmetastasen und ist gut verträglich. Insbesondere die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse sind wenig ausgeprägt und ermöglichen den Patienten eine Therapie, die besser mit ihrem Leben vereinbar ist als die bisherigen Therapien.

Die FDA hat im Juni 2013 Alectinib als eine „Breakthrough Therapy“ anerkannt und in einem beschleunigten Zulassungsverfahren basierend auf dem Tumoransprechen und der Dauer des Ansprechens im Dezember 2015 zugelassen. [120, 121]

Alectinib wird derzeit bereits in den amerikanischen NCCN-Leitlinien und in der europäischen ESMO-Leitlinie für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, empfohlen. [24, 30]

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet von Alectinib lautet wie folgt:

„Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.“ [122]

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC im Stadium IIIB und IV, die nicht mehr kurativ behandelt werden können (Tumorstadien nach UICC7 [4, 25, 84, 85]).

Da für Deutschland bundesweite epidemiologische Daten zum ALK-positivem NSCLC im UICC Stadium IIIB/IV nicht vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit.

Prävalenz des Lungenkarzinoms

In Deutschland lag die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurück liegt) für bösartige Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0 – C34.0) bei 49.519 erkrankten Männern und 30.846 erkrankten Frauen im Jahr 2013 (siehe Tabelle 3-12; letzten verfügbaren 3 Jahre).

Tabelle 3-12: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10 C33 – 34 für die Jahre 2011 – 2013 [123]

Altersgruppen	2011		2012		2013	
	Weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	891	753	808	698	751	652
45 – 54	3.815	4.725	3.868	4.579	3.855	4.444
55 – 64	7.535	1.886	7.933	12.039	8.336	12.283
65 – 74	9.356	19.436	9.623	18.850	9.852	18.203
75 +	7.627	13.598	7.867	13.890	8.052	13.937
5-Jahres-Prävalenz	29.224	50.398	30.099	50.056	30.846	49.519

Die Altersgruppen der 65- bis 74-Jährigen weisen die höchsten 5-Jahres-Lungenkarzinomprävalenzen sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. Bei Frauen sieht man von 2011 bis 2013 eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz (siehe Tabelle 3-12).

Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2013 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) 34.690 neuerkrankte Männer und 18.810 Frauen gemeldet (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Epidemiologische Kennzahlen für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), Deutschland, 2013; zum Vergleich ausgewählte Ergebnisse für die Europäische Union (EU), 2012 (Inzidenz) bzw. 2013 (Mortalität) [2]

Neuerkrankungen	Frauen	Männer	Sterbefälle	Frauen	Männer
Absolute Zahl	18.810	34.690	Absolute Zahl	15.140	29.708
Mittleres Erkrankungsalter	68,3	69,3	Mittleres Sterbealter	70,6	71,0
Rohe Rate	45,7	87,9	Rohe Rate	36,8	75,3
Altersstandardisierte Rate	28,6	58,6	Altersstandardisierte Rate	21,7	48,8
Aktueller Trend ¹	+3,1%	-1,2%	Aktueller Trend ¹	+2,7%	-1,5%
Altersstandardisierte Rate (EU)	26,1	66,3	Altersstandardisierte Rate (EU)	20,4	55,3
Prognose für 2020 (absolute Zahl)	23.700	36.200	Aktueller Trend (EU) ¹	+2,3%	-1,6%
Überleben			Prävalenz		
Relatives 5-Jahres-Überleben	21%	16%	5-Jahres-Prävalenz	30.850	49.520
Relatives 10-Jahres-Überleben	16%	12%	10-Jahres-Prävalenz	41.960	67.830

¹ durchschnittliche jährliche Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2003 und 2013

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) gibt für das Jahr 2013 in etwa vergleichbare Zahlen an: 32.762 neuerkrankte Männer und 17.153 neuerkrankte Frauen. [124] Die Prognose des RKI für das Jahr 2020 berechnet 36.200 Neuerkrankungen bei Männern und 23.700 Neuerkrankungen bei Frauen (siehe Tabelle 3-13). Es wird seit Ende der 1990er eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungs-

rate bei Frauen beobachtet (siehe Abbildung 3-1). Dies lässt sich auf die bereits schon länger zurückliegenden unterschiedlichen Entwicklungen der Rauchgewohnheiten beider Geschlechter zurückführen. Diese unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft so fortsetzen. [2]

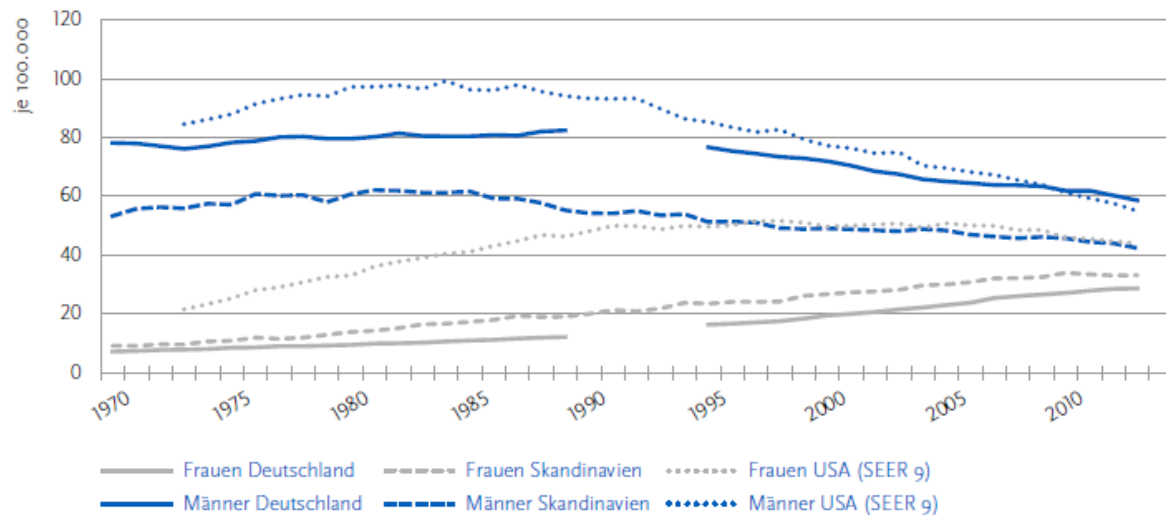


Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34) in Deutschland, Skandinavien und den USA (SEER 9-Register), nach Geschlecht, 1970–2013. Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten, Association of the Nordic Cancer Registries, National Cancer Institute (USA) [2]

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 für Männer bei 69 Jahren und für Frauen bei 68 Jahren (siehe Tabelle 3-13). Insgesamt steigt das Lungenkrebsrisiko mit zunehmendem Alter. Bei Männern ist die Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am stärksten von Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen der Trachea, den Bronchien oder der Lunge betroffen. Bei Frauen sind es die Altersgruppen 65 – 69 Jahre und 70 – 74 Jahre (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Geschätzte altersspezifische Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000 Einwohner) für Deutschland in den Jahren 2012 – 2013; ICD-10 C33 – 34 (letzten 2 verfügbaren Jahre) [125, 126]

Altersgruppen (Jahre)	2012				2013			
	weiblich		männlich		weiblich		männlich	
	Fallzahl ^a	Rate ^b	Fallzahl ^a	Rate ^b	Fallzahl ^a	Rate ^b	Fallzahl ^a	Rate ^b
0 – 4	< 5	0	< 5	0	< 5	0	< 5	0,1
5 – 9	< 5	0	< 5	0	< 5	0	< 5	0
10 – 14	< 5	0,1	< 5	0,1	< 5	0	< 5	0,1
15 – 19	< 5	0,2	< 5	0	< 5	0,2	8	0,4
20 – 24	15	0,6	11	0,4	6	0,3	< 5	0,2
25 – 29	10	0,4	20	0,8	15	0,6	14	0,6
30 – 34	17	0,7	28	1,1	23	0,9	25	1
35 – 39	73	3,2	64	2,8	72	3,1	64	2,7
40 – 44	222	7,5	242	8	208	7,4	233	8,2
45 – 49	713	20,7	856	24,2	687	20,1	826	23,5
50 – 54	1.487	46,6	2.025	62,8	1.416	43,1	1.958	58,9
55 – 59	2.086	74,8	3.439	126,2	2.222	78,3	3.484	124,9
60 – 64	2.596	103,3	4.661	194,5	2.699	104,3	4.897	199,5
65 – 69	2.580	125,1	5.327	280,4	2.599	127	5.031	266,7
70 – 74	3.106	118,3	7.334	323,9	3.177	124,9	7.044	319,9
75 – 79	2.314	116,7	5.708	373,6	2.511	118,8	5.714	347,2
80 – 84	1.776	124	3.796	422,5	1.689	119,8	3.476	385
85+	1.524	105,6	1.747	333,4	1.487	101,2	1.912	338,3
Total	18.529		35.258		18.811		34.686	
a Fallzahl für bundesweite Population.								
b Raten pro 100.000 Einwohner.								

Mortalität beim Lungenkarzinom

Laut RKI ist das Lungenkarzinom mit 25 % aller Krebstodesursachen die mit Abstand häufigste Krebstodesursache bei Männern und mit 15 % die zweithäufigste bei Frauen. [1]

Im Jahr 2015 verstarben 45.259 Personen an einem Lungenkarzinom (29.378 Männer und 15.881 Frauen; ICD C33-34). [127] Die 5-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern zeigt, dass das Lungenkarzinom nach wie vor zu den prognostisch ungünstigen Tumoren gehört (siehe Tabelle 3-13). [2] Wie in Abbildung 3-2 zu sehen ist, steigen auch die Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland an. Die Mortalitätsraten der Männer sind in den letzten Jahren gleichbleibend.

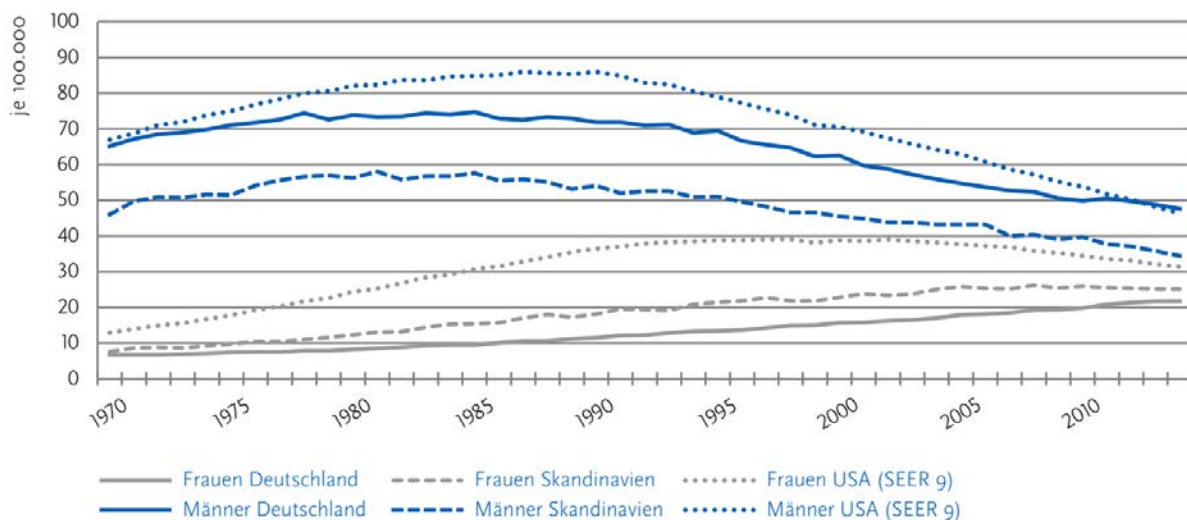


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Sterberaten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht, 1970–2014. Quellen: Statistisches Bundesamt, Association of the Nordic Cancer Registries, Centers for Disease Control and Prevention (USA) [2]

Das Überleben der Patienten ist stark vom Stadium abhängig, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. Die Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) spezifisch für Patienten mit NSCLC zeigen, dass das relative Überleben von Patienten mit NSCLC im UICC7 Stadium III bzw. IV nach einem Jahr nur 51 % bzw. 31 % beträgt (siehe Tabelle 3-15). [50] Die beobachtete Überlebensrate unterscheidet nicht, ob die Krebserkrankung oder andere Ursachen für das Versterben verantwortlich waren. Bei der relativen Überlebensrate hingegen wird die beobachtete Rate durch die erwartete Überlebensrate einer nicht krebserkrankten Population dividiert, weshalb diese nur NSCLC-bedingtes Versterben berücksichtigt.

Tabelle 3-15: Beobachtetes und relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998 – 2014 (N = 12.446) [50]

Jahre	UICC										
	I n=2228		II n=1494		III n=1589		IV n=7135		k.A. n=3747		
	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	beob. %	rel. %	
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	91,1	92,9	77,5	79,0	49,5	50,7	30,1	30,8	43,6	45,1	
2	82,8	86,2	60,1	62,5	27,5	28,7	13,5	14,1	25,7	27,3	
3	75,4	80,1	48,8	51,7	18,9	20,2	7,8	8,3	17,9	19,6	
4	69,9	76,0	41,8	45,3	14,0	15,3	5,2	5,6	13,7	15,5	
5	64,3	71,5	36,8	40,7	12,4	13,8	3,9	4,3	12,3	14,2	
6	59,2	67,4	32,9	37,2	11,1	12,6	3,2	3,5	11,3	13,5	
7	54,5	63,6	29,0	33,5	10,1	11,7	2,8	3,2	10,5	12,8	
8	50,3	60,2	25,4	30,1	9,1	10,8	2,6	3,0	9,5	11,9	
9	44,9	55,0	22,5	27,4	7,3	8,8	2,4	2,8	8,3	10,7	
10	42,3	53,1	21,0	26,1	6,5	8,2	2,3	2,7	7,7	10,2	

Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden“

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Alectinib liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Angaben zu Prävalenzen, Inzidenzen sowie zur Mortalität gibt es derzeit nicht spezifisch für das ALK-positive NSCLC. Eine Darstellung der Patientenpopulation für die Jahre 2017-2022 macht weiterhin eine Prognose notwendig. Es wurde daher ein epidemiologisches Modell erstellt. Die Bewertung der möglichen Modellansätze ist wie folgt:

Prävalenzdaten eignen sich nicht, um die Zielpopulation von Alectinib abzuschätzen, da die Krebsregisterdaten in der Regel nur Informationen über die Erkrankung bei Diagnosestellung ohne Angaben über den Krankheitsverlauf enthalten. Sie umfassen daher auch Patienten in früheren Stadien oder vorbehandelte Patienten mit einer unbekanntem Anzahl an Therapielinien. Prävalenzdaten würden daher die Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Alectinib überschätzen. Je länger die Patienten prävalent sind, umso unsicherer wird die Abschätzung der Veränderung in Therapielinie, Stadien oder Mutationen.

Krankheitsspezifische Sterberaten eignen sich zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur noch geringer Restlebenszeit. Bundesweite Sterberaten liegen jedoch nicht spezifisch für ALK-positive Patienten vor. Die im Anwendungsgebiet von Alectinib zwingende Vorbehandlung

mit Crizotinib ist neu, so dass diese noch nicht in den aktuellen Mortalitätsdaten abgebildet wird. Weitere neu verfügbare Therapien werden ebenfalls nicht adäquat in den bislang verfügbaren Mortalitätsdaten erfasst. Da diese auch in der Prävalenz noch nicht abgebildet sind (die aktuellen Auswertungen der Todesursachen des statistischen Bundesamtes reichen nur bis 2015), ist eine Modellierung über die Prävalenz oder Mortalität somit nicht geeignet.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden deshalb alle Angaben basierend auf der Inzidenz des Lungenkarzinoms abgeleitet. Die Inzidenz vernachlässigt jedoch solche Patienten, die aus frühen Stadien im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Fernmetastasen erleiden. Um einer Unterschätzung der Population durch ein reines Inzidenzmodell entgegenzuwirken, werden die Anteile der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen, dazugerechnet.

Die aktuellen Inzidenzen für das Lungenkarzinom reichen bis 2013. Eine Prognose wird vom RKI derzeit nur bis zum Jahr 2020 gestellt. [2] Zur Berechnung der Zielpopulation wurde deshalb ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten erstellt. Dieses Vorgehen wurde bereits in der Nutzenbewertung von Crizotinib in der Erstlinientherapie akzeptiert. [128] Basierend auf diesen Daten und den Daten aus der klinischen Studie PROFILE 1014 zu Crizotinib wird im Rahmen eines Inzidenzmodells die Zielpopulation von Alectinib bestmöglich dargestellt.

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe Abbildung 3-3)

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils der NSCLC-Patienten
- (3) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC7 [4, 25, 84, 85])
- (4) Berechnung des Anteils der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen
- (5) Berechnung der Patienten mit ALK-positivem NSCLC
- (6) Berechnung des Anteils der Patienten mit palliativer Erstlinientherapie
- (7) Berücksichtigung der Patienten, die nach einer Erstlinientherapie für eine weitere Therapie mit Alectinib in Frage kommen

Im Folgenden wird aus allen Schritten der belastbarste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Unter- und Obergrenze dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen.

Eine detaillierte Beschreibung des Modells ist in Modul 5 dieses Dossiers enthalten. [29]

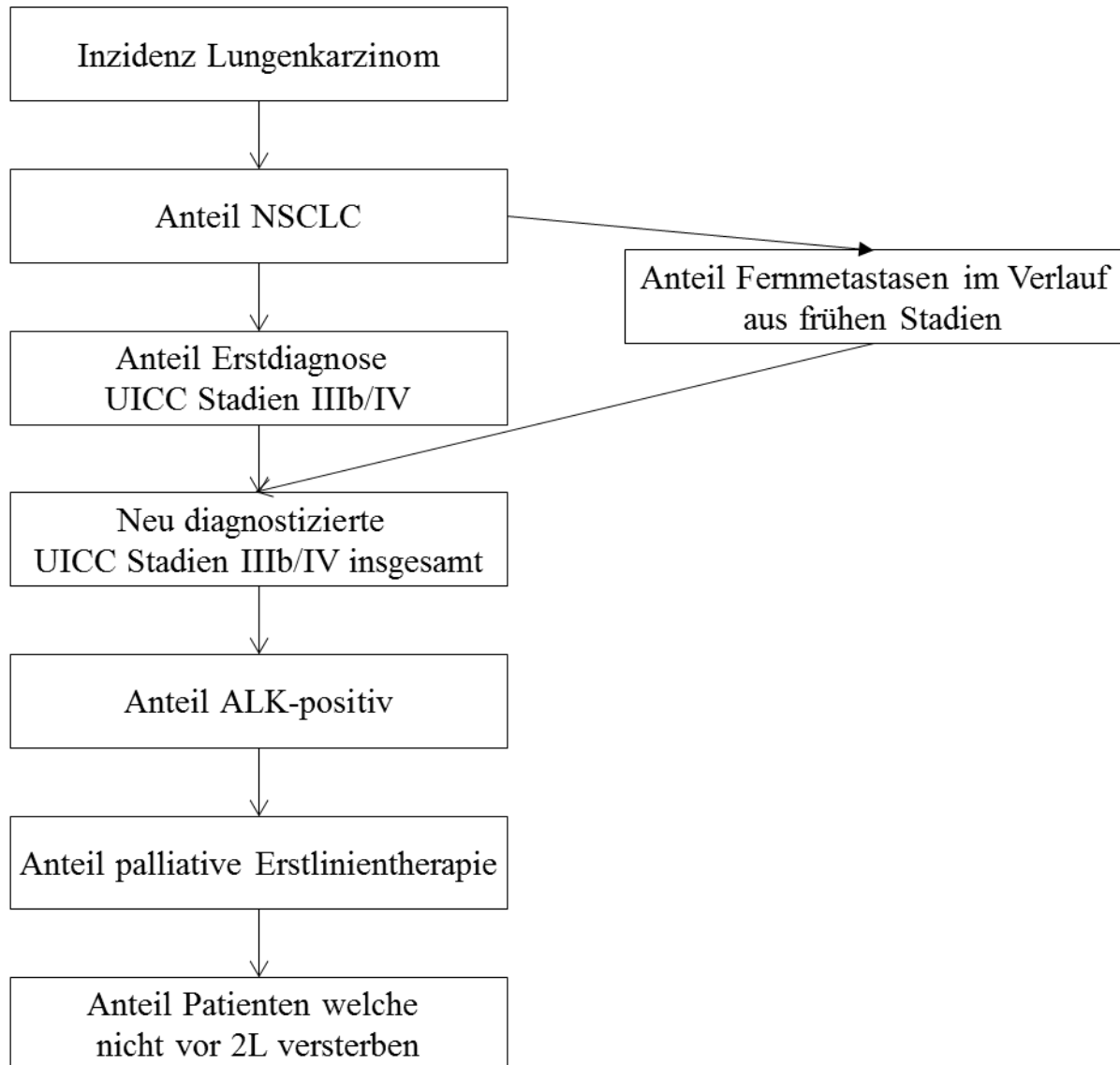


Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (UICC IIIb/IV nach UICC7 [4, 25, 84, 85])

Ad (1) Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms

Für die Bevölkerungszahlen bis 2014 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990, ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2015 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet. [129, 130]

Das Anwendungsgebiet von Alectinib umfasst erwachsene Patienten. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden nicht erwachsene Patienten nicht herausgerechnet, da aus den altersspezifischen Inzidenzen (siehe Tabelle 3-14) deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist. Es erfolgt somit eine geringfügige Überschätzung der Zielpopulation.

Zunächst wurden die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses der Jahre 2003 - 2013 bis zum Jahr 2022 prognostiziert. Dies wurde für Männer und Frauen aufgrund der unterschiedlichen Entwicklungen der Inzidenzraten separat durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um die unterschiedliche Entwicklung der Rauchgewohnheiten und deren Auswirkungen auf die Inzidenzraten in der Prognose adäquat abzubilden. [29]

Um die absoluten Neuerkrankungsfälle zu berechnen, wurden die (extrapolierten) Inzidenzraten mit den (extrapolierten) jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert.

Dies ergibt für das Jahr 2017 eine geschätzte Anzahl von 61.443 Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms.

Ad (2) Anteil der NSCLC-Patienten an allen Lungenkarzinompatienten

Die Informationen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) beruht auf Daten aus 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern. Von 2000 bis 2014 wurden 210.076 Datensätze gesammelt. [131] Betrachtet man die Auswertungen der Jahre 2009 – 2014, hatten 82,5 % der Männer und 78,2 % der Frauen mit Lungenkarzinom ein NSCLC. [29, 132]

Basierend auf 61.443 Neuerkrankungen an einem Lungenkarzinom und der Informationen aus der ADT ergibt sich die Anzahl der NSCLC-Neuerkrankten mit 49.735 Patienten.

Ad (3) Anteil der Patienten mit Neuerkrankung im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC7)

Gemäß einer Auswertung der ADT aus den Jahren 2011 – 2014 befinden sich 9,39 % der NSCLC-Patienten bei Neudiagnose im Stadium IIIB und 50,76 % im Stadium IV (UICC7) [4, 25, 84, 85]. Somit befinden sich insgesamt 60,15 % der NSCLC Patienten bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium, was einer Zahl von 29.916 Patienten entspricht. [133]

Ad (4) Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen

Gemäß obiger Auswertung der Stadienverteilung beim NSCLC der ADT aus den Jahren 2011 – 2014 befinden sich 39,85 % der Patienten bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium (18,3 % in Stadium I, 8,4 % in Stadium II und 13,1 % in Stadium IIIA nach UICC7). [133]

Ein nicht unerheblicher Anteil der NSCLC-Patienten, die in frühen UICC-Stadien mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert wurden, entwickelt nach einigen Jahren ein Rezidiv. Dabei sind Fernmetastasen häufiger als rein lokoregionäre Rezidive. [134-136] Die Datenlage für die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung in Hinblick auf das ursprüngliche Tumorstadium ist spärlich, insbesondere in Bezug auf prospektive Untersuchungen über mehrere frühe Stadien hinweg. Qualitativ hochwertige Daten liefert die prospektive italienische Populationsstudie EAGLE, die 85 % aller diagnostizierten NSCLC-Patienten im Einzugsgebiet von April 2002 bis Februar 2005 untersuchte. Für 2.098 Patienten in den Stadien I-IV nach UICC7 wurden Prädiktoren für Überleben und Rezidive bewertet. [4, 25, 84, 85] Consonni et al. berichten, dass das Risiko für Fernmetastasierung (ebenso wie für Rezidive generell) mit dem Ausgangsstadium korreliert. Von 356 tumorresezierten Patienten mit Stadium I bekamen während der medianen Beobachtungszeit von 4,1 Jahren 97 Patienten (27,2 %) Fernmetastasen, desgleichen 101 von 224 Patienten (45,1 %) mit Stadium II und 89 von 180 Patienten (49,4 %) mit Stadium IIIA nach UICC7. [135]

Basierend auf der Berechnung der Anteile an Patienten im frühen Stadien multipliziert mit dem dazugehörigen Anteil an Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen, $(0,183*0,272+0,084*0,451+0,131*0,494)$ ergibt sich ein Anteil von 15,26 % an Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln.

Dieser Anteil wird zu den Patienten, welche ihre Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, addiert.

Basierend auf dem medianen Follow-up der Progressionsraten von 4,1 Jahren aus Consonni et al. wird der Mittelwert der NSCLC-Inzidenzen der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden, der vorherigen 4 Jahre gebildet. Davon wird der Anteil von 15,26 % berechnet, dies entspricht 7.115 Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen entwickeln. Diese werden zu den 29.916 NSCLC-Patienten, die sich schon bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, addiert.

Somit werden für das Jahr 2017 37.031 $(29.916 + 7.115)$ Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ermittelt.

Ad (5) Anteil an Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Als plausibelster Wert wird der in den Leitlinien am häufigsten genannte Wert von 5 % verwendet. [23-31] Dies wird auch von einer neuen Beobachtungsstudie aus Frankreich mit 17.664 fortgeschrittenen NSCLC-Patienten bestätigt. [137]

Basierend auf 37.031 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wird geschätzt, dass 1.852 Patienten ALK-positiv sind.

Ad (6) Anteil Patienten mit palliativer Erstlinientherapie

Eine deutsche Registeranalyse mit 1.858 Patienten aus den Jahren 2009-2014 zeigt, dass 78,5 % der fortgeschrittenen NSCLC-Patienten eine palliative Erstlinientherapie erhalten. Diese Analyse wurde bereits in vorherigen Nutzendossiers thematisiert und vom G-BA anerkannt. [138-140]

Daraus ergibt sich, dass 1.453 Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC eine palliative Erstlinientherapie erhalten.

Ad (7) Anteil Patienten, die nach einer Erstlinientherapie für eine weitere Therapie mit Alectinib in Frage kommen

Die Zulassung von Alectinib im vorliegenden Dossier setzt eine Vorbehandlung mit Crizotinib voraus. Crizotinib ist als Erstlinientherapie und für die Therapie bereits vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC zugelassen. [141] Dementsprechend wurde die Zielpopulation von Alectinib durch den G-BA unterteilt. Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, erfolgte die Unterteilung in Abhängigkeit der Therapielinie.

Patienten, die für eine Therapie mit Alectinib in Frage kommen, werden nach ihrer Vortherapie unterschieden in Patienten, die Crizotinib als einzige Vortherapie erhalten haben, und Patienten, die mindestens zweifach vorbehandelt wurden und Crizotinib und eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben. Die Erweiterung der Zulassung von Crizotinib auf die Erstlinientherapie durch die EMA erfolgte erst Ende 2015. Daher gibt es noch keine belastbaren Daten zu Versorgungsanteilen der einzelnen Therapielinien mit Crizotinib spezifisch für Deutschland. Auf eine Berechnung der Größe der einzelnen Teilpopulationen musste verzichtet werden, da die vorhandenen Quellen (Studie aus dem US-amerikanischen und kanadischen Versorgungsalltag) nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese Sicht deckt sich mit der Einschätzung des IQWiG bei der Crizotinib-Bewertung, das die Studie im Hinblick auf die Übertragbarkeit für den deutschen Versorgungsalltag als fraglich eingestuft hat und in der weiteren Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigte. [142-144]

Eine weitere Unterteilung der Zielpopulation von Alectinib nach Linien basierend auf der Crizotinib-Vorbehandlung ist somit derzeit nicht möglich. Es wird die maximal verfügbare Zielpopulation für Alectinib berechnet. Diese entspricht dem Anteil der Patienten, die Crizotinib als einzige Vortherapie erhalten haben. Mit jeder weiteren Vortherapie oder Therapielinie verringert sich der Anteil an Patienten. Ein Teil der Patienten verstirbt, bevor er mit der nächsten Behandlung beginnen kann. Dementsprechend verringert sich der Anteil an Patienten, der potentiell für Alectinib in Frage kommt. Die maximal verfügbare Zielpopulation von Alectinib mit Crizotinib als alleiniger Vortherapie stellt somit eine Überschätzung der Zielpopulation dar.

Der Anteil an Patienten, die vor Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, ist durch die Indikationserweiterung von Crizotinib unsicher und kann, wie oben beschrieben, für diese Patientenpopulation nicht abgeleitet werden. Dieser Anteil und auch jede weitere potentielle zusätzliche Vortherapie wird jedoch durch die Darstellung der maximal verfügbaren Zielpopulation für Alectinib mit erfasst.

Zur Ableitung des Anteils an Patienten, die nach einer Crizotinib-Vorbehandlung für eine weitere Therapie mit Alectinib in Frage kommen, wird die Mortalitätsrate während der Therapie berücksichtigt. Die Anzahl der Patienten, die vor Verabreichung der nächsten Therapielinie versterben, wird abgezogen. Bei Feststellung einer Progression wird entschieden, ob eine weitere Therapielinie begonnen wird. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit wird dementsprechend zum Zeitpunkt der medianen progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) verwendet. Daraus wird der Anteil an Patienten berechnet, die eine weitere Therapie erhalten können.

Für Patienten, die mit Crizotinib in der Erstlinie behandelt wurden, werden die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014 für die Berechnung verwendet. Ziel dieser Studie ist der Vergleich in der Erstlinientherapie von Crizotinib mit platinbasierter Kombinationschemotherapie. Das mediane PFS von Crizotinib wird mit 10,9 Monaten [95 % KI: 8,3; 13,9] angegeben. Bei Feststellung der Progression wird die Therapie gewechselt. Als Annäherung an die 10,9 Monate PFS wird die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die Berechnung des Anteils an Patienten verwendet, welche vor der Zweitlinientherapie versterben. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit wird unter Crizotinib mit 68,6 % angegeben. Demnach versterben 31,4 % der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben, bevor sie in der nächsten Therapielinie weiterbehandelt werden können. [105]

Demnach kommen maximal 997 Patienten ($1.453 \cdot 0,686$) nach Crizotinib-Vorbehandlung für eine weitere Therapie mit Alectinib in Frage.

Zusammenfassung Berechnungsweg:

Die Berechnung der Zielpopulation von Alectinib erfolgte in mehreren Schritten: zuerst wurde die Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2017 ermittelt (61.443 Patienten). Danach wurde der Anteil Patienten mit NSCLC berechnet ($61.443 \cdot 0,8096 = 49.735$ Patienten). 60,15 % der NSCLC Patienten befinden sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (29.916 Patienten), hinzukommen 7.115 Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen. Dies ergibt insgesamt 37.031 Patienten mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen NSCLC im Jahr 2017. Davon sind 5 % ALK-positiv (1.852 Patienten).

Aufgrund von verschiedenen Faktoren, darunter vor allem die Komorbiditäten und der Allgemeinzustand, erhalten nicht alle Patienten eine palliative Erstlinientherapie. Basierend auf einer deutschen Registeranalyse konnte gezeigt werden, dass 78,5 % der Patienten für eine palliative Erstlinientherapie in Frage kommen. Dies entspricht 1.453 Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC.

Im nächsten Schritt wurden Patienten anteilig abgezogen, die nach der Erstlinientherapie versterben bevor sie eine weitere Therapie erhalten können (31,4 %). Dieser Anteil konnte aus der 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (68,6 %) unter Crizotinib in der Studie PROFILE 1014 berechnet werden. Die Anzahl an Patienten, die nicht vor Erhalt der zweiten Therapielinie versterben beträgt 997.

Die Zielpopulation für Alectinib umfasst für das Jahr 2017 somit 997 Patienten (siehe Tabelle 3-19).

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheiten

Für einige Modellparameter finden sich in der Literatur, in Registern oder anderen Nutzenbewertungsdossiers unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird durch Modellszenarien, die die Spannbreite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

Für die Modellszenarien wurden folgende Parameter in der beschriebenen Weise variiert:

- Ad (2): Anteil der NSCLC-Patienten

Wie oben beschrieben, erhält die ADT Informationen aus 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern. Von 2000 bis 2014 wurden 210.076 Datensätze gesammelt. [131] Damit besitzt diese Quelle eine hohe Repräsentativität für ganz Deutschland und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Alternativ zu den ADT-Daten werden Daten aus einzelnen Landeskrebsregistern genutzt. Es wurden jeweils die letzten drei verfügbaren Jahre verwendet. Je nach Register lagen die drei Jahre im Zeitraum von 2009 bis 2013. Zur Auswahl beigetragen haben die Vollzähligkeit, DCO-Raten (Death Certificate Only), die Unterteilung in Männer/Frauen und der Anteil an unbekanntem Histologien. Berücksichtigt wurden das Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), das Krebsregister Schleswig-Holstein, das Bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern, das Bremer Krebsregister, das epidemiologische Krebsregister Niedersachsen, das Landeskrebsregister NRW und das Krebsregister Rheinland-Pfalz. Die Ober- und Untergrenze beträgt jeweils bei Männern 77,49 – 83,59 % und bei Frauen 70,56 – 81,30 %. [29]

- Ad (3): Anteil der NSCLC-Patienten mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC7)

In den Berichten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland werden oft nur die T-Stadien alleine ohne Berücksichtigung von Metastasen berichtet oder die UICC Stadien für das Lungenkarzinom allgemein. Da zwischen der Stadienverteilung beim NSCLC und SCLC vor allem im metastasierten Stadium eine hohe Diskrepanz herrscht, stellt die Verwendung der Stadienverteilung des Lungenkarzinoms in seiner Gesamtheit eine Überschätzung dar. Des Weiteren werden nur selten Unterteilungen des Stadiums III in IIIA

und IIIB nach UICC7 vorgenommen. [48, 50, 145] Eine Berücksichtigung des gesamten Stadiums III würde ebenfalls zu einer Überschätzung führen.

Basierend auf Rückmeldungen nach gezielten Anfragen bei verschiedenen epidemiologischen Landeskrebsregistern war es möglich, eine Spanne für Patienten im fortgeschrittenen Stadium IIIB und IV nach UICC7 zu bilden: 59,7 – 65,1 %. Diese beruht auf Zahlen des GKR, des Krebsregisters Schleswig-Holstein und des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern aus den Jahren 2011 – 2013. Die Ober- und Untergrenze beträgt 59,73 – 65,10 %. [29]

- Ad (4): Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen

Laut einer Auswertung des TRM von 1998-2014 beträgt die kumulative Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen über alle frühen Stadien hinweg (M0) nach 4 Jahren 34,8 %. Betrachtet man das maximal verfügbare Follow-Up des TRM, so steigt dieser Anteil nur gering (39,1 % nach 15 Jahren), und der 4-Jahres-Zeitraum basierend auf der Follow-up Zeit bei Consonni et al. birgt somit nicht die Gefahr einer Unterschätzung des Fernmetastasenanteils im Verlauf der Erkrankung. Unter Berücksichtigung des Anteils an Erstdiagnosen in frühen Stadien (39,85 %) ergibt sich so ein Anteil von $(0,348 \cdot 0,3985 = 0,1387)$ 13,87 % Patienten mit NSCLC, welche innerhalb von 4 Jahren eine Progression in Form von Fernmetastasen erleiden. Dieser Anteil liegt knapp unter dem plausibelsten Wert mit 15,26 % und wird somit als Untergrenze verwendet. [50] Obwohl das TRM zur Abbildung des deutschen Versorgungsalltags besser geeignet wäre als die italienische Populationsstudie, wird das TRM lediglich als Variation verwendet, da der Anteil Fernmetastasen nur für alle frühen Stadien insgesamt berechnet wurde und nicht wie bei Consonni et al. für jedes Stadium. [50, 135] Die Obergrenze wird mit 16,66 % symmetrisch zum belastbarsten Wert gebildet.

Die Ergebnisse von Consonni et al. und vom TRM werden durch weitere Untersuchungen bestätigt, die aber jeweils nur Hinweise für einzelne Stadien liefern, retrospektiv sind, nur unzureichende Kollektivgrößen betrachten oder in einem nicht vergleichbaren Versorgungskontext beheimatet sind. [29, 134, 146-148]

- Ad (5): Anteil an Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Aus internationalen Leitlinien ergibt sich eine Spanne von 2 – 7 % an ALK-positivem NSCLC. [23-31] Dies wurde auch in vorherigen Nutzendossiers als Spanne verwendet und vom IQWiG und vom G-BA anerkannt. [149-151]

- Ad (6): Anteil der Patienten, welche eine palliative Erstlinientherapie erhalten

Die EPICLIN-Lung Studie ist eine nicht-interventionelle Studie (NIS), welche 3.508 NSCLC-Patienten aus acht europäischen Ländern betrachtet. Es befanden sich darunter 513 Patienten aus 10 Zentren in Deutschland. Von den 211 deutschen Patienten im Stadi-

um IV nach UICC7 erhielten in der EPICLIN-LUNG Studie 76,9 % eine Erstlinientherapie. [152] Dies wurde auch als Untergrenze in weiteren Nutzendossiers verwendet und in einem G-BA Beschluss als solche anerkannt. [139, 140] Weitere identifizierte Auswertungen sind weniger aussagekräftig (monozentrische Auswertungen, ältere Erhebungen, niedrigere Patientenzahlen) und werden deshalb nicht berücksichtigt. [153] Der plausibelste Wert für Deutschland liegt bei 78,5 %. Die Obergrenze wird mangels belastbarer Daten nicht variiert.

- Ad (7): Anteil der Patienten, welche nach einer Erstlinientherapie für eine weitere Therapie mit Alectinib in Frage kommen

Aus den Ergebnissen zum Gesamtüberleben in dem Modul 4A des Crizotinib-Nutzendossiers (Erstlinientherapie) war es möglich, eine Spanne von 59,5 – 76,1 % zu bilden. [105]

Zur Berechnung der geschätzten Unter- und Obergrenze der Alectinib-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-16 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-16: Unsicherheitsspanne der Größe der Alectinib-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative An- nahmen	Kommentierung
Ad (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms			
Inzidenz	53.500 im Jahr 2013 [1, 2]	keine	Sowohl das GEKID als auch das RKI lieferten zum Zeitpunkt der Modellerstellung aktuelle Zahlen (bis 2013). Die Zahlen unterscheiden sich nur geringfügig.
Ad (2) Berechnung des Anteils der NSCLC-Patienten			
Anteil NSCLC Bei Männern Bei Frauen	82,53 % 78,16 % [132]	77,49 – 83,59 % 70,56 – 81,30 % [29]	Die ADT weist hohe Patientenzahlen und eine gute Repräsentativität für ganz Deutschland auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus verschiedenen epidemiologischen Landeskrebsregistern in Deutschland wird eine Ober- und Untergrenze gebildet.
Ad (3) Berechnung des Anteils der Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC7)			
Anteil Stadien IIIB/IV nach UICC7	60,15 % [133]	59,73 – 65,10 % [29]	Die ADT weist hohe Patientenzahlen und eine gute Repräsentativität für ganz Deutschland auf und wurde zur Ermittlung des belastbarsten Wertes verwendet. Mit den Anteilen aus verschiedenen epidemiologischen Landeskrebsregistern in Deutschland wird eine Ober- und Untergrenze gebildet.
Ad (4) Anteil Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen			
Patienten mit Fernmetastasen nach UICC7 in: Stadium I Stadium II Stadium IIIA Gesamtanteil bezogen auf die frühen Stadi- en: 15,26 %	27,2 % 45,1 % 49,4 % [135]	Gesamtanteil bezo- gen auf die frühen Stadien: 13,87 [50]	Das TRM gibt über alle frühen Stadien insgesamt nach 4 Jahren einen Anteil von 34,8 % Fernmetastasen an. Multipliziert mal dem Anteil Erstdiagnosen in frühen Stadien ergibt dies einen Gesamtanteil von 13,87 %. Die Obergrenze (16,66 %) wurde symmetrisch mit der gleichen Differenz gewählt.
Ad (5) Berechnung des Anteils Patienten mit ALK-positivem NSCLC			
ALK-positives NSCLC	5 % [23-31, 137]	2 – 7 % [23-31]	Spanne aus identifizierten Leitlinien und einem weiteren Nutzendossier [23-31, 149-151]
Ad (6) Berechnung des Anteils Patienten mit palliativer Erstlinientherapie			
Anteil palliative Erstlinien- therapie	78,5 % [138, 139]	76,9 % [139, 152]	Die deutsche Registeranalyse wird im Vergleich zur EPICLIN-Lung Studie als belastbarer eingestuft aufgrund der höheren Anzahl der Patienten und des längeren

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative An- nahmen	Kommentierung
			Erhebungszeitraums. Weitere identifizierte Quellen sind nicht geeignet aufgrund monozentrischer Auswertungen oder älteren Erhebungen. [153]
Ad (7) Berücksichtigung der Patienten, die nach einer Erstlinientherapie für eine weitere Therapie mit Alectinib in Frage kommen			
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit Crizotinib in 1L Median	Median: 68,6 % [105] aus Studie PROFILE 1014	Min-Max: 59,5 – 76,1 % [105]	Die Angabe des Min-Max wird im Modul 4A von Crizotinib in der Erstlinientherapie ebenfalls der Studie PROFILE 1014 entnommen.

Tabelle 3-17: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Alectinib-Zielpopulation

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2017
Obergrenze	1.716
Punktschätzer (plausibelster Wert)	997
Untergrenze	307

Damit ergibt sich für die Zielpopulation von Alectinib für das Jahr 2017 eine Ober- bzw. Untergrenze von 1.716 bzw. 307 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 997 Patienten.

Fazit

Die Zielpopulation für Alectinib umfasst für das Jahr 2017 997 Patienten (siehe Tabelle 3-19). Diese Anzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist belastbar und stellt in der Tendenz eine leichte Überschätzung dar (da (i) alle Patienten als nicht chemovorthapiert betrachtet wurden, und (ii) Kinder bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen wurden). Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen. Auf eine Berechnung der Größe der einzelnen Teilpopulationen musste verzichtet werden, da die vorhandenen Quellen nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar waren.

Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in Modul 5 dieses Dokuments enthalten. [29]

Tabelle 3-18: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2009 – 2015

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	81.802	81.752	80.328	80.524	80.767	81.198	81.346
Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-34) ^b	53.423	53.650	54.005	54.172	53.872	57.479	58.769
Inzidenz NSCLC ^c	43.343	43.512	43.782	43.896	43.635	46.562	47.595
Patienten mit Erstdiagnose in UICC Stadien IIIB und IV ^d	26.071	26.172	26.335	26.403	26.246	28.007	28.628
NSCLC-Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen ^e	6.255	6.396	6.517	6.603	6.660	6.671	6.787
Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC gesamt ^f	32.326	32.569	32.852	33.006	32.906	34.678	35.416
Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC ^g	1.616	1.628	1.643	1.650	1.645	1.734	1.771
Patienten mit palliativer Erstlinientherapie ^h	1.269	1.278	1.289	1.295	1.292	1.361	1.390
Patienten mit Erstlinientherapie, welche nicht vor der Zweitlinientherapie versterben ⁱ	870	877	885	889	886	934	954
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden^j	870 (268 - 1.496)	877 (270 - 1.508)	885 (272 - 1.521)	889 (273 - 1.529)	886 (272 - 1.525)	934 (287 - 1.607)	954 (293 - 1.641)

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<p>a: Für die Bevölkerungszahlen bis 2014 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2014 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2015 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet. [129, 130]</p> <p>b: Die altersspezifischen Lungenkrebs-Inzidenzraten bei Frauen aus den Jahren 2003 – 2013 wurden bis zum Jahr 2022 mittels linearer Regression gefittet und für die Jahre 2014 – 2022 linear mit dem Prädiktor 'Jahr' extrapoliert, bei den Männern wurde konservativ der Mittelwert der letzten fünf Jahre (2009 – 2013) konstant bis 2022 fortgeschrieben und anschließend mit den entsprechenden vorausberechneten Bevölkerungszahlen multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2014 – 2022 zu prognostizieren. [29, 125]</p> <p>c: Der Anteil NSCLC beträgt 82,53 % bei Männern und 78,16 % bei Frauen. [132]</p> <p>d: Der Anteil Patienten mit NSCLC mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (UICC Stadien IIIB und IV) beträgt 60,15 %. [133], (UICC IIIb/IV nach UICC7 [4, 25, 84, 85]</p> <p>e: Die Anteile der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen, wurde spezifisch pro Stadium ermittelt und mit den Anteilen der Erstdiagnosen in den frühen Stadien multipliziert. Basis für den Anteil ist die NSCLC-Inzidenz der 4 vorherigen Jahre. Der ermittelte Anteil beträgt 15,26 %.[135]</p> <p>f: e+d</p> <p>g: Die ALK-Positivitätsrate von 5 % wurde aus den Leitlinien ermittelt und aus weiteren Nutzendossiers, IQWiG Nutzenbewertungen und G-BA Beschluss bestätigt. [23-31, 137, 149-151]</p> <p>h: Der Anteil Patienten mit palliativer Erstlinientherapie wurde aus einer deutscher Registeranalyse mit 78,5 % ermittelt [138-140]</p> <p>i: In der Studie PROFILE 1014 betrug die mediane 1-Jahr-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Crizotinib in der Erstlinientherapie 68,6 %. [105]</p> <p>j: Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.</p> <p>Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet.</p>							

Tabelle 3-19: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016 – 2022

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) ^a	81.478	81.554	81.572	81.533	81.434	82.527	81.102
Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-34) ^b	60.130	61.443	62.765	64.074	65.294	64.370	67.722
Inzidenz NSCLC ^c	48.685	49.735	50.793	51.839	52.812	52.110	54.749
Patienten mit Erstdiagnose in UICC Stadien IIIB und IV ^d	29.284	29.916	30.552	31.181	31.767	31.344	32.932
NSCLC-Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen ^e	6.933	7.115	7.348	7.510	7.671	7.829	7.920
Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC gesamt ^f	36.217	37.031	37.900	38.691	39.438	39.173	40.851
Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC ^g	1.811	1.852	1.895	1.935	1.972	1.959	2.043
Patienten mit palliativer Erstlinientherapie ^h	1.422	1.453	1.488	1.519	1.548	1.538	1.603
Patienten mit Erstlinientherapie welche nicht vor der Zweitlinientherapie versterben ⁱ	975	997	1.020	1.042	1.062	1.055	1.100
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden^j	975 (300 - 1.678)	997 (307 - 1.716)	1.020 (314 - 1.757)	1.042 (320 - 1.794)	1.062 (326 - 1.828)	1.055 (324 - 1.816)	1.100 (338 - 1.894)
a-j: siehe Tabelle 3-18 Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet.							

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.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells (siehe Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19) lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Alectinib in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen:

Tabelle 3-20: Geschätzte Entwicklung der Alectinib-Zielpopulation für die Jahre 2017-2022

2017	2018	2019	2020	2021	2022
997 (307 -1.716)	1.020 (314 -1.757)	1.042 (320 -1.794)	1.062 (326 -1.828)	1.055 (324 -1.816)	1.100 (338 -1.894)
Dargestellt ist das plausibelste Szenario, in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell) [29]					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Un- sicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Unsi- cherheit)
Alectinib (Alecensa®)	997 (307 – 1.716)	858 (264 – 1.477)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2015 im Durchschnitt rund 86,1 % der Bevölkerung (82.175.684) in der GKV versichert (70.728.398). [154] Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2015 angenommen.

Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2017 für die Behandlung mit Alectinib in Frage kommen, beträgt somit 858 Patienten (siehe Tabelle 3-21, Tabelle 3-22, Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19).

Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Alectinib in Frage kommen, Prognose für 2017

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33.0 – C34.0)	61.443
B	Davon Patienten mit NSCLC (Männer 82,53 %; Frauen 78,16 %): A*80,96 %	49.735
C	Davon neu diagnostiziert im Stadium IIIB und IV nach UICC7 (IIIB 9,4 %; IV 50,8 %): B*60,15 %	29.916
D	NSCLC-Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen (15,26 %):	7.115
E	Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenem Stadium (IIIB und IV) gesamt: C+D	37.031
F	Davon ALK-positiv: E*5 %	1.852
G	Anteil Patienten mit palliativer Erstlinientherapie: F*78,5 %	1.453
H	Davon Patienten, welche nach Erstlinientherapie nicht vor einer weiteren Therapie mit Alectinib versterben: G*68,6 %	997
J	Davon GKV-Patienten: H*86,1 %	858
Zielpopulation: Erwachsene GKV-Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Alectinib in Frage kommen.		858^a
^a Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Für vorhergehende Schritte wurde mit präzisen Zahlen gerechnet. Quelle: Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Alectinib (Alecensa®)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Beträchtlich (ggü. platinbasierter Kombinationschemotherapie)	858
		Nicht quantifizierbar (ggü. Ceritinib)	
	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Beträchtlich (ggü. Docetaxel/Pemetrexed)	
		Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich (ggü. Ceritinib)	
Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht (ggü. BSC)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 858 GKV-versicherte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, ermittelt. Dies ist die maximal verfügbare Zielpopulation, die für Alectinib in Frage kommt. [29]

Eine differenzierte Berechnung der Größe der Zielpopulation von Alectinib nach Linien basierend auf der Crizotinib-Vorbehandlung ist derzeit nicht möglich. Crizotinib wurde 2012 für vorbehandelte ALK-positive Patienten zugelassen. Ende 2015 erfolgte dann die Zulassungserweiterung für die Erstlinientherapie. [141] Diese Veränderung im Versorgungsalltag kann derzeit noch nicht abgebildet werden. Es wird daher die maximal für Alectinib in Betracht kommende Zielpopulation berechnet. Diese entspricht dem Anteil der Patienten, die Crizotinib als einzige Vortherapie erhalten haben. Der Anteil an Patienten, die vor Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, ist unsicher und kann für diese Patientenpopulation nicht abgeleitet werden. Dieser Anteil wird jedoch durch die Darstellung der maximal für Alectinib in Betracht kommende Zielpopulation mit erfasst. Die Berechnung der Zielpopulation stellt somit eine Überschätzung dar.

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Bandbreite (264 – 1.477) für die Größe der Patientenpopulation angegeben.

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.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurden , in einer orientierenden Suche in PubMed identifizierte Publikationen, Leitlinien sowie weitere Fachliteratur herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Alectinib wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (DKG, RKI, IQWiG, G-BA, KBV, GEKID, ADT und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Außerdem wurden die in Abschnitt 3.1 identifizierten relevanten internationalen und europäischen Leitlinien durchsucht. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels Handsuche auf die Berichte der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland zurückgegriffen. Einige dieser Register wurden auch angeschrieben.

Zur Prävalenz wurden primär die Daten des RKI verwendet, da diese die valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellen. Zur Inzidenz an bösartigen Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge liefern sowohl das GEKID als auch das RKI die aktuellsten Zahlen zur Modellerstellung (bis 2013) bei gleicher Qualität.

Daten zur Mortalität wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt. [127]

Detaillierte Angaben zu jährlichen Überlebensraten zum NSCLC unterteilt nach pTNM (wie TNM-Klassifikation postoperativ/nach pathologischer Untersuchung) über lange Zeiträume lieferten einzig die Berichte des Tumorregisters München. [50]

Epidemiologisches Modell

Für die Bevölkerungszahlen bis 2014 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; von 2011 bis 2014 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2015 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet. [29, 129, 130]

Angaben zum Anteil NSCLC wurden sowohl aus Berichten der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland als auch von den Publikationen und Rückmeldung der ADT entnommen. Angaben zum Anteil fortgeschrittener NSCLC Patienten wurden ebenfalls auf diese Art ermittelt. [29]

Progressionsraten wurde mittels einer orientierenden Suche in MEDLINE identifiziert (Publikationszeitraum 1999-2016, Einschränkung „humans“, dabei wurden verschiedenen Keywörter zur Progression bei NSCLC verwendet), zusätzlich wurden Informationen des Tumorregisters München verwendet. Die ALK-Positivitätsrate und deren Spanne wurde aus den Leitlinien, welche aus der für die G-BA Beratung durchgeführten Leitlinienrecherche ermittelt wurden, gewählt. [23-31] Dies wurde auch durch neue Literatur bestätigt. [137] Die Spanne wurde ebenfalls in einem vorherigen Nutzendossier thematisiert und von G-BA und IQWiG anerkannt. [149-151]

Angaben zu Überlebenswahrscheinlichkeiten unter Crizotinib aus der Studie PROFILE 1014 wurden aus dem publizierten Modul 4A der Nutzenbewertung zu Crizotinib entnommen. [105]

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Auf Basis eines Inzidenzmodells mit mehreren Schritten wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV-versicherter Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, ermittelt, die für eine Behandlung mit Alectinib in Frage kommen. [29]

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen. [154]

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. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012 [online]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 24.08.2016]. 2015.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 18.03.2017]. 2016.
3. American Cancer Society (ACS). Lung Cancer (Non-Small Cell). [online]. Stand: 16.05.2016. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [Zugriff: 30.05.2016]. 2016.
4. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft: Gültigkeit abgelaufen [online]. Stand: 02.2010. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0071_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf [Zugriff: 11.09.2015]. 2010.
5. Warth, A., Penzel, R., Lindenmaier, H., Brandt, R., Stenzinger, A. et al. EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. *Eur Respir J* 2014; 43(3): 872-83.
6. Warth, A., Stenzinger, A., Weichert, W. Neue morphologische und molekulare Aspekte des Lungenkarzinoms. *Pathologe* 2013; 34(5): 419-28.
7. Imielinski, M., Berger, A. H., Hammerman, P. S., Hernandez, B., Pugh, T. J. et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. *Cell* 2012; 150(6): 1107-20.
8. Chan, B. A., Hughes, B. G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(1): 36-54.

9. Barlesi, F., Blons, H., Beau-Faller, M., Rouquette, I., Ouafik, L. et al. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl.) Abstract 8000.

10. Pirker, R., Herth, F. J., Kerr, K. M., Filipits, M., Taron, M. et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol* 2010; 5(10): 1706-13.

11. Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.

12. Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., Negoro, S., Okamoto, I. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121-8.

13. Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57.

14. Yang, J. C.-H., Shih, J.-Y., Su, W.-C., Hsia, T.-C., Tsai, C.-M. et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13(5): 539-548.

15. Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., Feng, J., Lu, S. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 213-22.

16. Jänne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W., Planchard, D., Ohe, Y. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(18): 1689-99.

17. Scheffler, M., Schultheis, A., Teixido, C., Michels, S., Morales-Espinosa, D. et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget* 2015; 6(12): 10577-85.

18. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(13): 1189-97.

19. Iwahara, T., Fujimoto, J., Wen, D., Cupples, R., Bucay, N. et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997; 14(4): 439-49.
20. Morris, S. W., Naeve, C., Mathew, P., James, P. L., Kirstein, M. N. et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene* 1997; 14(18): 2175-88.
21. Pulford, K., Lamant, L., Morris, S. W., Butler, L. H., Wood, K. M. et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 1997; 89(4): 1394-404.
22. Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561-6.
23. Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F et al. Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 206. D/2013/10.273/56. [online]. Stand: 10.2013. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf [Zugriff: 07.03.2017]. 2013.
24. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 5.2017. © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. [online]. Stand: 03.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 26.04.2017]. 2017.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 11.2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.

26. Brodowicz, T., Ciuleanu, T., Crawford, J., Filipits, M., Fischer, J. R. et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1223-9.
27. Alberta Health Services (AHS). NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-004 version 6 [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nslc-stage4.pdf> [Zugriff: 07.03.2017]. 2013.
28. Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., Giaccone, G., Baker, S. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(30).
29. Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Alectinib. 2017.
30. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl 5): v1-v27.
31. Garcia-Campelo, R., Bernabe, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clinical and Translational Oncology* 2015; 17(12): 1020-9.
32. Sasaki, T., Rodig, S. J., Chirieac, L. R., Janne, P. A. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1773-80.
33. Rikova, K., Guo, A., Zeng, Q., Possemato, A., Yu, J. et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131(6): 1190-203.
34. D'Arcangelo, M., Wynes, M. W., Hirsch, F. R. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2): 121-9.
35. Dearden, S., Stevens, J., Wu, Y. L., Blowers, D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2371-6.

36. Gridelli, C., Peters, S., Sgambato, A., Casaluce, F., Adjei, A. A. et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2): 300-6.
37. Hallberg, B., Palmer, R. H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(10): 685-700.
38. Chia, P. L., Mitchell, P., Dobrovic, A., John, T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clinical Epidemiology* 2014; 6: 423-432.
39. Wong, D. W.-S., Leung, E. L.-H., So, K. K.-T., Tam, I. Y.-S., Sihoe, A. D.-L. 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): 1723-1733.
40. Perez, C. A., Velez, M., Raez, L. E., Santos, E. S. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. *Lung Cancer* 2014; 84(2): 110-5.
41. Leighl, N. B., Rekhtman, N., Biermann, W. A., Huang, J., Mino-Kenudson, M. et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32(32): 3673-9.
42. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., Chitale, D. A., Dacic, S. et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2013; 15(4): 415-53.
43. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-94.
44. Ou, S. H., Ahn, J. S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J. C. et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 661-8.

45. Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(2): 234-242.
46. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., 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-160S.
47. Besse, B., Adjei, A., Baas, P., Meldgaard, P., Nicolson, M. et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25(8): 1475-84.
48. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Lungentumor. Überleben. [online]. Stand: 22.09.2016. URL: <http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf> [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.
49. Wao, H., Mhaskar, R., Kumar, A., Miladinovic, B., Djulbegovic, B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2: 10.
50. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Überleben. [online]. Stand: 09.2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.
51. Little, A. G., Gay, E. G., Gaspar, L. E., Stewart, A. K. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer* 2007; 57(3): 253-60.
52. Ost, D. E., Yeung, S. C., Tanoue, L. T., Gould, M. K. 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.
53. Lassman, A. B., DeAngelis, L. M. Brain metastases. *Neurol Clin N Am* 2003; 21(1): 1-23, vii.
54. Felip, E., Orlov, S., Park, K., Yu, C. J., Tsai, C. M. et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKⁱ-naive adult patients with ALK-

rearranged non-small lung cancer (NSCLC). Abstract 8060. Journal of Clinical Oncology 2015; Vol 33, No 15_suppl (May 20 Supplement).

55. Seto, T., Kiura, K., Nishio, M., Nakagawa, K., Maemondo, M. et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. Lancet Oncol 2013; 14(7): 590-8.

56. Solomon, B. J., Cappuzzo, F., Felip, E., Blackhall, F. H., Costa, D. B. et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. J Clin Oncol 2016; 34(24): 2858-65.

57. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. Lancet Oncol 2014; 15(10): 1119-28.

58. Mok, T., Spigel, D., Felip, E., De Marinis, F., Ahn, M. J. et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib. ASCO 2015, Abstract 80592015.

59. Shaw, A. T., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. et al. Evaluation of ceritinib-treated patients with anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and brain metastases in the ASCEND-1 study. Abstract 1293P. Ann Oncol 2014; 25 (Suppl. 4): iv426-iv470.

60. Kim, S. Y., Kim, J. S., Park, H. S., Cho, M. J., Kim, J. O. et al. Screening of brain metastasis with limited magnetic resonance imaging (MRI): clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients. J Korean Med Sci 2005; 20(1): 121-6.

61. Duma, N., Sanchez, L. J., Miranda, C., Glisch, C., Abu-Ihweij, K. et al. Prognostic factors for brain metastasis in non-small cell lung cancer (NSCLC): A single Institution's experience for over 10 years. Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts) 2015; 33(15_suppl): e19062.

62. Stanic, K., Zwitter, M., Hitij, N. T., Kern, I., Sadikov, A. et al. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. Radiol Oncol 2014; 48(2): 173-83.

63. Yoo, H., Nam, B. H., Yang, H. S., Shin, S. H., Lee, J. S. et al. Growth rates of metastatic brain tumors in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008; 113(5): 1043-7.
64. Chi, A., Komaki, R. Treatment of brain metastasis from lung cancer. *Cancers (Basel)* 2010; 2(4): 2100-37.
65. Aoyama, H., Tago, M., Kato, N., Toyoda, T., Kenjyo, M. et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1388-95.
66. Meyers, C. A., Smith, J. A., Bezjak, A., Mehta, M. P., Liebmann, J. et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 157-65.
67. Shaw, M. G., Ball, D. L. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(4): 553-67.
68. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V., Leighl, N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 139-62.
69. Guérin, A., Sasane, M., Zhang, J., Culver, K. W., Dea, K. et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ* 2015; 18(4): 312-22.
70. Tang, V., Rathbone, M., Park Dorsay, J., Jiang, S., Harvey, D. Rehabilitation in primary and metastatic brain tumours: impact of functional outcomes on survival. *J Neurol* 2008; 255(6): 820-7.
71. Welzel, G., Fleckenstein, K., Schaefer, J., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U. et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(5): 1311-8.
72. Jena, A., Taneja, S., Talwar, V., Sharma, J. B. Magnetic resonance (MR) patterns of brain metastasis in lung cancer patients: correlation of imaging findings with symptom. *J Thorac Oncol* 2008; 3(2): 140-4.

73. Sanchez de Cos, J., Sojo Gonzalez, M. A., Montero, M. V., Perez Calvo, M. C., Vicente, M. J. et al. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. Survival and prognostic factors. *Lung Cancer* 2009; 63(1): 140-5.
74. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-55.
75. Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., Matthiessen, W., Morr, H. et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 2000; 54(8): 361-71.
76. Chhajed, P. N., Eberhardt, R., Dienemann, H., Azzola, A., Brutsche, M. H. et al. Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(5): 1839-43.
77. Herth, F. J., Eberhardt, R., Ernst, A. The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer. *Respiration* 2006; 73(4): 399-409.
78. McCrory, D. C., Colice, G. L., Lewis, S. Z., Alberts, W. M., Parker, S. Overview of methodology for lung cancer evidence review and guideline development. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 3S-6S.
79. Suzuki, K., Yamamoto, M., Hasegawa, Y., Ando, M., Shima, K. et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46(3): 357-60.
80. Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D. J., Groome, P. A. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 706-14.
81. Asamura, H., Chansky, K., Crowley, J., Goldstraw, P., Rusch, V. W. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(12): 1675-84.
82. Eberhardt, W. E., Mitchell, A., Crowley, J., Kondo, H., Kim, Y. T. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming

Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(11): 1515-22.

83. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Crowley, J., Ball, D., Kim, J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10(7): 990-1003.

84. Wittekind, C. TNM-System 2010 : Zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Pathologe* 2010; 31(5): 331-2.

85. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Goldstraw, P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(1): 44-51.

86. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.

87. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Tanoue, L. T. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1): 260-71.

88. von Laffert, M., Warth, A., Penzel, R., Schirmacher, P., Kerr, K. M. et al. Multicenter immunohistochemical ALK-testing of non-small-cell lung cancer shows high concordance after harmonization of techniques and interpretation criteria. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1685-92.

89. von Laffert, M., Schirmacher, P., Warth, A., Weichert, W., Buttner, R. et al. [ALK-Diagnostics in NSCLC - Immunohistochemistry (IHC) and/or Fluorescence-in-situ Hybridisation (FISH)]. *Pneumologie* 2016; 70(4): 277-81.

90. Mühlbacher, A. C., Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6): 657-70.

91. Food and Drug Administration (FDA). The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative. Lung Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM379698.pdf> [Zugriff: 25.03.2017]. 2013.

92. Bareschino, M. A., Schettino, C., Rossi, A., Maione, P., Sacco, P. C. et al. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2011; 3(2): 122-133.
93. Novartis Pharma. Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
94. Bezjak, A., Temin, S., Franklin, G., Giaccone, G., Govindan, R. et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(18): 2100-2105.
95. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Pathway: Treating non-small-cell lung cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer> [Zugriff: 07.03.2017]. 2017.
96. Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., Mattson, K., Gralla, R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095-103.
97. Crino, L., Ahn, M. J., De Marinis, F., Groen, H. J., Wakelee, H. et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2866-73.
98. Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E., Chow, L. Q. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4): 452-63.
99. Tanaka, K., Akechi, T., Okuyama, T., Nishiwaki, Y., Uchitomi, Y. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(5): 417-23.
100. Smith, E. L., Hann, D. M., Ahles, T. A., Furstenberg, C. T., Mitchell, T. A. et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(4): 323-9.
101. de Marinis, F., Pereira, J. R., Fossella, F., Perry, M. C., Reck, M. et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase

III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-6.

102. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K. et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(23): 2167-2177.

103. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 27.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf [Zugriff: 24.01.2017]. 2016.

104. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). [online]. Stand: 29.06.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-879/2015-06-24_Modul4A_Ceritinib.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2015.

105. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen [online]. Stand: 18.12.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf [Zugriff: 19.08.2016]. 2015.

106. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen [online]. Stand: 27.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27_Modul4A_Crizotinib.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

107. Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnen, H. W., Woehl, A., Hauber, A. B. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 224-31.

108. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-47.

109. Barlesi, F., Gervais, R., Lena, H., Hureaux, J., Berard, H. 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). *Ann Oncol* 2011; 22(11): 2466-70.

110. Zhu, W., Roe, O. D., Wu, C., Li, W., Guo, R. 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. *J Chemother* 2015; 27(4): 221-6.

111. Bailon, O., Chouahnia, K., Augier, A., Bouillet, T., Billot, S. et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. *Neuro Oncol* 2012; 14(4): 491-5.

112. D'Antonio, C., Passaro, A., Gori, B., Del Signore, E., Migliorino, M. R. et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2014; 6(3): 101-114.

113. Owonikoko, T. K., Arbiser, J., Zelnak, A., Shu, H. K., Shim, H. et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(4): 203-22.

114. Brown, P. D., Asher, A. L., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H. et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. (Abstract LBA4). 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 - June 2, 2015). *Journal of Clinical Oncology* 2015.

115. Chang, E., Wefel, J., Hess, K., Allen, P., Lang, F. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(11): 1037–1044.

116. Muacevic, A., Wowra, B., Siefert, A., Tonn, J. C., Steiger, H. J. et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008; 87(3): 299-307.

117. Bowden, G., Kano, H., Caparosa, E., Park, S. H., Niranjan, A. et al. Gamma knife radiosurgery for the management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer. *J Neurosurg* 2015; 122(4): 766-72.

118. Lim, S. H., Lee, J. Y., Lee, M. Y., Kim, H. S., Lee, J. et al. A randomized phase III trial of stereotactic radiosurgery (SRS) versus observation for patients with asymptomatic cerebral oligo-metastases in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(4): 762-8.

119. D'Addario, G., Pintilie, M., Leighl, N. B., Feld, R., Cerny, T. et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2926-36.

120. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). APPLICATION NUMBER: 208434Orig1s000. SUMMARY REVIEW Alectinib [online]. Stand: 10.12.2015. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000SumR.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2015.

121. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER). Approval Package for: APPLICATION NUMBER: 208434Orig1s000. Alecensa [online]. Stand: 11.12.2015. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000Approv.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2015.

122. Roche. Alecensa®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.

123. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 26.01.2017]. 2016.

124. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Datenbankabfrage; GEKID-Atlas: Lunge und Trachea (C33-C34). Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - NEUERKRANKUNGEN (INZIDENZ) [online]. Stand: 03.2016. URL: <http://www.gekid.de/> [Zugriff: 20.03.2017]. 2016.

125. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 26.01.2017]. 2016.

126. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lunge (C33-C34). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. [online]. Stand: 11.2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;j

[sessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390](#) [Zugriff: 26.01.2017]. 2016.

127. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 20.03.2017]. 2017.

128. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. [online]. Stand: 18.12.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1292/2015-12-18_Modul3A_Crizotinib.pdf [Zugriff: 19.08.2016]. 2015.

129. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. Stand: 04.2015. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 18.03.2017]. 2015.

130. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Bevölkerung 2003-2014. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990 und Grundlage Zensus 2011). Stand der Information: 10.2016 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de> [Zugriff: 21.03.2017]. 2016.

131. Blum, T., Barlag, H., Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. Stand: 02.2016. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/LungeBarlagBlum_Fachvortrag_20160223_Final_korr.pdf [Zugriff: 18.03.2017]. 2016.

132. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Histologie des Lungenkrebses in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation. 2016.

133. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014; persönliche Kommunikation. 2016.

134. Choi, P. J., Jeong, S. S., Yoon, S. S. Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 46(6): 449-56.

135. Consonni, D., Pierobon, M., Gail, M. H., Rubagotti, M., Rotunno, M. et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(6): djv059.

136. Su, S., Scott, W. J., Allen, M. S., Darling, G. E., Decker, P. A. et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147(2): 747-52: Discussion 752-3.

137. Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J. P., Debieuvre, D., Mosser, J. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-26.

138. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nintedanib (Vargatef®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [online]. Stand: 19.12.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf [Zugriff: 10.02.2017]. 2014.

139. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf [Zugriff: 10.02.2017]. 2016.

140. Lilly Deutschland GmbH. Ramucirumab (Cyramza®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. [online]. Stand: 02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf [Zugriff: 10.02.2017]. 2016.

141. Pfizer. Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

142. Davis, K. L., Kaye, J. A., Iyer, S. Response rate and outcomes in Crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC-Patients. Poster presented at 16th World Conference on Lung Cancer, September 6-9, 2015, Denver, CO, United States. 2015.

143. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen. [online]. Stand: 27.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1599/2016-06-27_Modul3A_Crizotinib.pdf [Zugriff: 10.02.2017]. 2016.

144. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 440. Auftrag: A16-41. Version 1.0 [online]. Stand: 27.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf [Zugriff: 10.02.2017]. 2016.

145. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Kleinzelliges Bronchialkarzinom. Überleben. [online]. Stand: 22.09.2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

146. Varlotto, J. M., Recht, A., Flickinger, J. C., Medford-Davis, L. N., Dyer, A. M. et al. Varying recurrence rates and risk factors associated with different definitions of local recurrence in patients with surgically resected, stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116(10): 2390-400.

147. Wu, C. F., Fu, J. Y., Yeh, C. J., Liu, Y. H., Hsieh, M. J. et al. Recurrence Risk Factors Analysis for Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(32): e1337.

148. Varlotto, J. M., Recht, A., Flickinger, J. C., Medford-Davis, L. N., Dyer, A. M. et al. Factors associated with local and distant recurrence and survival in patients with resected nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009; 115(5): 1059-69.

149. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 471. Auftrag: A16-62. Version: 1.0 [online]. Stand: 22.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf. 2016.

150. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-

positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1686/2016-09-27_Modul3A_Ceritinib.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

151. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf [Zugriff: 22.03.2017]. 2017.

152. Carrato, A., Vergnenegre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-61.

153. Zietemann, V., Duell, T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 73(1): 70-7.

154. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2015 [online]. Stand: 03.2016. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2015.pdf [Zugriff: 09.02.2017]. 2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg BID	365	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 75 mg/m ² Docetaxel: 75 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 75 – 100 mg/m ² Gemcitabin: 1.250 mg/m ² an Tag 1 und 8	17 Zyklen à 21 Tage	Cisplatin: 1 Tag je Zyklus Gemcitabin: 2 Tage je Zyklus
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 80 mg/m ² Paclitaxel: 175 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 75 mg/m ² Pemetrexed: 500 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine	In Zyklen: Cisplatin: 80 mg/m ² Vinorelbin:	17 Zyklen à 21 Tage	Cisplatin: 1 Tag je Zyklus Vinorelbin: 2 Tage je Zyklus

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)
	platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	25 – 30 mg/m ² an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8		
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Docetaxel: 75 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Gemcitabin: 1.250 mg/m ² an Tag 1 und 8	17 Zyklen à 21 Tage	Carboplatin: 1 Tag je Zyklus Gemcitabin: 2 Tage je Zyklus
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Paclitaxel: 175 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Pemetrexed: 500 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Vinorelbin: 25 – 30 mg/m ² an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8	17 Zyklen à 21 Tage	Carboplatin: 1 Tag je Zyklus Vinorelbin: 2 Tage je Zyklus
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortge-	In Zyklen: Gemcitabin:	13 Zyklen à 28 Tage	3 Tage je Zyklus

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)
	schrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	1.000 mg/m ²		
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Vinorelbin: 25 – 30 mg/m ²	52 Zyklen à 7 Tage	1 Tag je Zyklus
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Docetaxel: 75 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Pemetrexed: 500 mg/m ²	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder	Täglich: Ceritinib: 750 mg	365	1 Tag

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 in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib 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> <p>Alle Angaben in m² bzw. mg/m² beziehen sich auf die Körperoberfläche (KOF)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-24 werden die Behandlungsmodi basierend auf den jeweiligen Fachinformationen (spezifischer Abschnitt für NSCLC) für das zu bewertende Arzneimittel Alectinib und den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt: die Kombinationstherapien bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin mit jeweils Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin, oder Ceritinib für Patienten ohne Chemo-Vortherapie mit einem ECOG-PS von 0 bis 2, die Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib alternativ für Patienten ohne Chemo-Vortherapie mit einem ECOG-PS 2, die Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib für Patienten nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, und BSC für Patienten nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen. [1-11]

Da in den Fachinformationen keine Angaben zu der maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht werden, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr normiert. Die einheitliche Darstellung ermöglicht darüber hinaus einen direkten Vergleich der Behandlungskosten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-24). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg BID	Alectinib: 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 75 mg/m ² Docetaxel: 75 mg/m ²	Cisplatin: 17 Docetaxel: 17
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 75 - 100 mg/m ² Gemcitabin: 1.250 mg/m ² an Tag 1 und 8	Cisplatin: 17 Gemcitabin: 34
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 80 mg/m ² Paclitaxel: 175 mg/m ²	Cisplatin: 17 Paclitaxel: 17
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 75 mg/m ² Pemetrexed: 500 mg/m ²	Cisplatin: 17 Pemetrexed: 17
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Cisplatin: 80 mg/m ² Vinorelbin: 25 – 30 mg/m ² an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ²	Carboplatin: 17 Docetaxel: 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Docetaxel: 75 mg/m ²	
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Gemcitabin: 1.250 mg/m ² an Tag 1 und 8	Carboplatin: 17 Gemcitabin: 34
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Paclitaxel: 175 mg/m ²	Carboplatin: 17 Paclitaxel: 17
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Pemetrexed: 500 mg/m ²	Carboplatin: 17 Pemetrexed: 17
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Carboplatin: 500 mg/m ² Vinorelbin: 25 – 30 mg/m ² an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Gemcitabin: 1.000 mg/m ²	Gemcitabin: 39
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Vinorelbin: 25 – 30 mg/m ²	Vinorelbin :52
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinations-	In Zyklen: Docetaxel: 75 mg/m ²	Docetaxel: 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	chemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed Ceritinib in Frage kommen	In Zyklen: Pemetrexed: 500 mg/m ²	Pemetrexed:17
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Kontinuierliche, orale Applikation von 750 mg täglich	Ceritinib: 365
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	kontinuierlich	365
<p>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.</p> <p>Alle Angaben in m² bzw. mg/m² beziehen sich auf die Körperoberfläche (KOF)</p>			

Die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-25 basiert auf den jeweiligen Fachinformationen bzw. für Carboplatin auf der Anlage IV des G-BA:

Alectinib [4], Cisplatin [8], Docetaxel [1], Gemcitabin [7], Paclitaxel [2], Pemetrexed [10], Vinorelbin [3], Ceritinib [11] und Carboplatin [5] bzw. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [9]

Da diese keine maximale Anzahl der Behandlungszyklen enthalten, wurden die Zyklen für ein gesamtes Behandlungsjahr berechnet. Genauere Informationen zu den Zyklen und den daraus resultierenden Behandlungstagen sind der Tabelle zu entnehmen.

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient wurde rechnerisch auf ein Jahr wie folgt normiert:

- Alectinib wird zweimal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage. [4]
- Cisplatin + Docetaxel werden am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [1, 8]
- Cisplatin + Gemcitabin werden in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dabei wird Cisplatin am ersten Tag und Gemcitabin am ersten und achten Tag des Zyklus gegeben. Dies entspricht jährlich 17 Behandlungstagen für Cisplatin sowie 34 Behandlungstagen für Gemcitabin. [7, 8]
- Cisplatin + Paclitaxel werden am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [2, 8]
- Cisplatin + Pemetrexed werden am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [8, 10]
- Cisplatin + Vinorelbin werden in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dabei wird Cisplatin am ersten Tag und Vinorelbin am ersten und fünften Tag oder am ersten und achten Tag des Zyklus gegeben. Dies entspricht jährlich 17 Behandlungstagen für Cisplatin sowie 34 Behandlungstagen für Vinorelbin. [3, 8]
- Carboplatin + Docetaxel werden am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [1, 5, 9]
- Carboplatin + Gemcitabin werden in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dabei wird Carboplatin am ersten Tag und Gemcitabin am ersten und achten Tag des Zyklus gegeben. Dies entspricht jährlich 17 Behandlungstagen für Carboplatin sowie 34 Behandlungstagen für Gemcitabin. [5, 7, 9]

- Carboplatin + Paclitaxel werden am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [2, 5, 9]
- Carboplatin + Pemetrexed werden am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [5, 9, 10]
- Carboplatin + Vinorelbin werden in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dabei wird Carboplatin am ersten Tag und Vinorelbin am ersten und fünften Tag oder am ersten und achten Tag des Zyklus gegeben. Dies entspricht jährlich 17 Behandlungstagen für Carboplatin sowie 34 Behandlungstagen für Vinorelbin. [3, 5, 9]
- Gemcitabin wird in einem 4-wöchigen Zyklus jeweils wöchentlich in den ersten 3 Wochen verabreicht. Dies entspricht 13 Zyklen und 39 Behandlungstagen pro Jahr. [7]
- Vinorelbin wird kontinuierlich einmal wöchentlich verabreicht. Dies entspricht jährlich 52 Behandlungstagen. [3]
- Docetaxel wird in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [1]
- Pemetrexed wird in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht. Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr entspricht dies je 1 Tag in 17 Zyklen, also 17 Behandlungstagen im Jahr. [10]
- Ceritinib wird täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von 1 Jahr 365 Behandlungstage. [11]
- BSC wird kontinuierlich gegeben. Dies entspricht jährlich 365 Behandlungstagen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	365	600 mg BID 8 Hartkapseln à 150 mg	Alectinib: 2.920 Tabletten à 150 mg 438.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Cisplatin: $75 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg Docetaxel: $75 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 160 mg.	Cisplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg ^a Docetaxel: 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg ^a
		34	Gemcitabin: $1.250 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 2.362,50 mg; 2 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen mit je 200 mg	Gemcitabin: 68 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg + 68 Durchstechflaschen mit je 200 mg ^a
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Cisplatin: $75 - 100 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 141,75 – 189 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 2 Durchstechflaschen mit je 100 mg	Cisplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Cisplatin: $80 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 151,20 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg Paclitaxel: $175 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 330,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 300 mg + 2 Durchstechflaschen mit je 30 mg	Cisplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 10 mg ^a Paclitaxel: 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg ^a
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Cisplatin: $75 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg Pemetrexed: $500 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 945 mg; 2 Durchstechflaschen mit je 500 mg	Cisplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg ^a Pemetrexed: 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg ^a
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Cisplatin: $80 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 151,20 mg; 1 Durchstechflasche mit 100 mg + 1 Durchstechflasche mit 50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg	Cisplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 10 mg ^a
		34	Vinorelbin: $25 - 30 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 47,25 – 56,7 mg; 1 Durchstechflasche mit	Vinorelbin: 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			50 mg bis 1 Durchstechflasche mit 50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg	bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 10 mg ^a
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Carboplatin: $500 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 945 mg; 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 450 mg Docetaxel: $75 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 160 mg	Carboplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg ^a Docetaxel: 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg ^a
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Carboplatin: $500 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 945 mg; 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 450 mg	Carboplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg ^a
		34	Gemcitabin: $1.250 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 2.362,50 mg; 2 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg + 2 Durchstechflaschen mit je 200 mg	Gemcitabin: 68 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg + 68 Durchstechflaschen mit je 200 mg ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Carboplatin: $500 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 945 mg; 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 450 mg Paclitaxel: $175 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 330,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 300 mg + 2 Durchstechflaschen mit je 30 mg	Carboplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg ^a Paclitaxel: 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg ^a
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Carboplatin: $500 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 945 mg; 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 450 mg Pemetrexed: $500 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 945 mg; 2 Durchstechflaschen mit je 500 mg	Carboplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg ^a Pemetrexed: 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg ^a
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17	Carboplatin: $500 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 945 mg; 1 Durchstechflasche mit 600 mg + 1 Durchstechflasche mit 450 mg	Carboplatin: 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg + 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg ^a
		34	Vinorelbin: $25 - 30 \text{ mg/m}^2 * 1,89 \text{ m}^2$ = 47,25 – 56,7 mg; 1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 1 Durchstechflasche mit	Vinorelbin: 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 34 Durchstechflaschen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg	mit je 10 mg ^a
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	39	1.000 mg/m ² * 1,89 m ² = 1.890 mg; 2 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg	Gemcitabin: 78 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg ^a
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	52	25 – 30 mg/m ² * 1,89 m ² = 47,25 – 56,7 mg; 1 Durchstechflasche mit 50 mg bis 1 Durchstechflasche mit 50 mg + 1 Durchstechflasche mit 10 mg	Vinorelbin: 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit je 50 mg + 52 Durchstechflaschen mit je 10 mg ^a
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationstherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	17	75 mg/m ² * 1,89 m ² = 141,75 mg; 1 Durchstechflasche mit 160 mg	Docetaxel: 17 Durchstechflaschen mit je 160 mg ^a
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach	17	500 mg/m ² * 1,89 m ² = 945 mg; 2 Durchstechflaschen mit	Pemetrexed 34 Durchstechflaschen mit je 500 mg ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		je 500 mg	
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	365	750 mg; 5 Tabletten à 150 mg	Ceritinib 1.825 Tabletten à 150 mg 273.750 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	365	Einmal täglich	365 Tage / Patient
<p>a: Berechnung inklusive des Verwurfs</p> <p>Alle Angaben in m² bzw. mg/m² beziehen sich auf die Körperoberfläche (KOF)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Arzneimittel hängt von den Dosierungsangaben in den Fachinformationen, der Anzahl der Zyklen sowie der Definition des unisex-Standardpatienten ab. [1-5, 7, 8, 10, 11]

Alectinib und Ceritinib werden unabhängig von der Körperoberfläche dosiert. Der Einsatz von BSC erfolgt patientenindividuell. Der Kostenberechnung für die zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg zugrunde gelegt. [12] Für die Körperoberfläche KOF [m²] resultiert entsprechend der Formel von Dubois & Dubois [13]:

$$KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht in kg, } H = \text{Körpergröße in cm})$$

KOF = 1,89 m² (gerundet auf 2 Nachkommastellen).

Begründung der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße

Für alle vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed und Vinorelbin) liegen laut dem wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) Defined Daily Doses (DDD) vor. [14] Dennoch ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die DDD per definitionem eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt. [14]

Laut WIdO „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für einen bestimmten Patient oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Merkmalen wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.“ [14]

Es wird folglich im vorliegenden Dossier die Dosierung pro m² KOF für die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben.

Einschätzung des Verbrauchs

Alectinib

Alectinib wird unabhängig von der Körperoberfläche zweimal täglich à 600 mg oral eingenommen. Dies entspricht einem Verbrauch von täglich 8 Hartkapseln à 150 mg Alectinib an 365 Tagen im Jahr. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 2.920 Hartkapseln Alectinib. [4]

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die überwiegende Mehrheit der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird individuell nach der Körperoberfläche (KOF) des Patienten dosiert. Wie oben aufgeführt, wird bei den folgenden Berechnungen die KOF eines unisex-Standardpatienten (1,89 m²) zugrunde gelegt. Ceritinib wird unabhängig von der Körperoberfläche einmal täglich à 750 mg oral eingenommen. BSC wird patientenindividuell angewendet.

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Die Dosierung von Cisplatin in der Kombinationstherapie ist abhängig vom jeweiligen Drittgenerationszytostatikum, mit dem kombiniert wird, und variiert in einem Bereich von 75 – 100 mg pro m² KOF. Bei der Angabe einer Spanne wurde zur Vollständigkeit die minimale und maximale Dosierung angegeben.

- Cisplatin in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed

Cisplatin wird bei den zwei genannten Kombinationen jeweils in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF gegeben. [1, 8, 10] Bezogen auf den oben definierten Standardpatienten ergeben sich 141,75 mg Cisplatin pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 100 mg und einer Durchstechflasche mit 50 mg entspricht. Auf ein Jahr mit 17 Behandlungszyklen bezogen ergibt sich ein Jahresverbrauch von 2.409,75 mg Cisplatin pro Standardpatient. Da von einem Verwurf angebrochener Durchstechflaschen ausgegangen wird, werden pro Jahr 17 Durchstechflaschen mit 100 mg und 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Cisplatin verbraucht.

Docetaxel wird ebenfalls einmal pro Zyklus in einer Dosis 75 mg/m² KOF verabreicht. [1] Somit ergibt sich hier ein durchschnittlicher Verbrauch von 141,75 mg Docetaxel pro Gabe, was einer Durchstechflasche mit 160 mg entspricht. Analog zu Cisplatin ergibt sich bei 17 Behandlungszyklen ein Jahresverbrauch von 2.409,75 mg Docetaxel, was unter Berücksichtigung des Verwurfes 17 Durchstechflaschen mit 160 mg Docetaxel entspricht.

Pemetrexed wird pro Gabe in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF verabreicht. [10] Für eine KOF von 1,89 m² ergeben sich 945 mg pro Behandlung, was zwei Durchstechflaschen mit je 500 mg entspricht. Bei 17 Behandlungszyklen im Jahr ergibt sich

ein Jahresverbrauch von 16.065 mg bzw. 34 Durchstechflaschen mit 500 mg Pemetrexed.

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Cisplatin kann in der Kombination mit Gemcitabin entsprechend der Fachinformation in einer Dosierung von $75 - 100 \text{ mg/m}^2$ KOF gegeben werden. [7, 8, 15] Für den Standardpatienten mit einer KOF von $1,89 \text{ m}^2$ entspricht dies einem Verbrauch von $141,75 - 189 \text{ mg}$ Cisplatin pro Behandlungszyklus. Bei minimaler Dosierung wird eine Durchstechflasche mit 100 mg sowie eine Durchstechflasche mit 50 mg Cisplatin benötigt. Bei maximaler Dosierung werden zwei Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin benötigt. In einem Behandlungsjahr mit 17 Behandlungszyklen ergibt sich ein Verbrauch von $2.409,75 - 3.213 \text{ mg}$ Cisplatin, bzw. von 17 Durchstechflaschen mit je 100 mg und 50 mg oder 34 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin.

Gemcitabin wird an zwei Tagen in jedem Behandlungszyklus in einer Dosis von 1.250 mg/m^2 KOF gegeben und ergibt auf den Standardpatienten bezogen einen Verbrauch von $2.362,50 \text{ mg}$ pro Gabe. [7] Dies entspricht einer Gabe von zwei Durchstechflaschen mit je 1.000 mg und zwei Durchstechflaschen mit je 200 mg Gemcitabin pro Gabe. Jährlich errechnet sich bei zwei Gaben pro Behandlungszyklus und 17 Behandlungszyklen ein Verbrauch von 80.325 mg Gemcitabin. Unter Berücksichtigung des Verwurfes entspricht dies 68 Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 mg und 68 Durchstechflaschen mit jeweils 200 mg Gemcitabin.

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Vinorelbin

Cisplatin wird in der Kombination mit Paclitaxel bzw. Vinorelbin in einer Dosierung von 80 mg/m^2 KOF bei jeder Behandlung verabreicht. [2, 8] Für einen Standardpatienten mit einer KOF von $1,89 \text{ m}^2$ errechnet sich ein Verbrauch von $151,20 \text{ mg}$ pro Behandlung, was einer Durchstechflasche mit 100 mg , einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Cisplatin entspricht. Bei 17 Behandlungszyklen im Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von $2.570,40 \text{ mg}$ Cisplatin, entsprechend je 17 Durchstechflaschen mit 100 mg , 50 mg und 10 mg .

Paclitaxel wird der Fachinformation entsprechend in einer Dosis von 175 mg/m^2 KOF je Einzelbehandlung verabreicht. [2] In Bezug auf den Standardpatienten errechnet sich ein Verbrauch von $330,75 \text{ mg}$ je Gabe, bzw. den Verwurf berücksichtigend, ein Verbrauch von einer Durchstechflasche mit 300 mg und zwei Durchstechflaschen mit je 30 mg pro Gabe. Bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von $5.622,75 \text{ mg}$ Paclitaxel, was 17 Durchstechflaschen mit je 300 mg und 34 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel entspricht.

Vinorelbin kann laut Fachinformation in einer Dosis von $25 - 30 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht werden. [3] Als Einzeldosis auf den Standardpatienten bezogen ergeben sich $47,25 - 56,70 \text{ mg}$ Vinorelbin. Diese werden zweimal pro Zyklus verabreicht. Dies ent-

spricht pro Gabe einer Durchstechflasche mit 50 mg und ggf. einer zusätzlichen Durchstechflasche mit 10 mg. Der Jahresverbrauch beläuft sich auf 1.606,50 – 1.927,80 mg Vinorelbin. Unter Berücksichtigung von Verwurf entspricht dies 34 Durchstechflaschen à 50 mg und bei maximaler Dosierung 34 Durchstechflaschen mit zusätzlich 10 mg Vinorelbin.

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

- **Carboplatin** in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie dar und es finden sich in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen. [1-3, 5, 7, 9, 10]

Die Dosierung für Carboplatin wurde für das vorliegende Dossier der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BAs entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg pro m² KOF. [9] Carboplatin kann alle 3 – 4 Wochen verabreicht werden. Im vorliegenden Dossier wird, wie bereits angeführt, von einem dreiwöchigen Behandlungszyklus ausgegangen. [16] Bezogen auf die 1,89 m² KOF eines Standardpatienten errechnet sich ein Verbrauch von 945 mg Carboplatin pro Gabe. Dies entspricht einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin pro Gabe. Bei 17 Behandlungszyklen in einem Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 16.065 mg Carboplatin. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht das 17 Durchstechflaschen mit je 600 mg und 17 Durchstechflaschen mit je 450 mg.

Monotherapien

- **Gemcitabin** wird entsprechend der Fachinformation in einer Monotherapie einmal wöchentlich für drei Wochen verabreicht; in der vierten Woche erfolgt eine Medikationspause. [7] Die Dosierung beträgt 1.000 mg/m² KOF. Gemäß dem Standardpatienten mit einer KOF von 1,89 m² entspricht dies einer Dosis von 1.890 mg pro Gabe bzw. zwei Durchstechflaschen mit je 1.000 mg. Bei 13 Behandlungszyklen mit je 3 Behandlungstagen liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 73.710 mg pro Patient bzw. 78 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg inklusive des Verwurfs.
- Die Medikation von **Vinorelbin** als Monotherapie erfolgt wöchentlich mit 25 – 30 mg/m² KOF pro Gabe. [3] Dem Standardpatienten wird je Behandlung eine Dosis von 47,25 – 56,7 mg verabreicht, was einen Jahresverbrauch von 2.457 – 2.948,40 mg ergibt. Pro Gabe wird eine Durchstechflasche mit 50 mg und ggf. eine Durchstechflasche mit 10 mg benötigt. Der Verbrauch pro Jahr beträgt folglich 52 Durchstechflaschen mit 50 mg und zusätzlichen 52 Durchstechflaschen mit 10 mg bei maximaler Dosierung.
- Entsprechend der Fachinformation erfolgt die Medikation von **Docetaxel** in einer Monotherapie alle 3 Wochen in einer Dosis von 75 mg/m² KOF. [1] Der Standardpatient

mit einer KOF von 1,89 m² erhält demnach 141,75 mg pro Zyklus, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Pro Jahr benötigt der Standardpatient 2.409,75 mg, inklusive Verwurf werden 17 Durchstechflaschen Docetaxel mit 160 mg pro Jahr benötigt.

- Für die Therapie mit **Pemetrexed** wird in der Fachinformation eine Dosis von 500 mg/m² am ersten Tag eines 21-tägigen-Behandlungszyklus empfohlen. [10] Für den Standardpatienten entspricht diese Angabe einer Dosis von 945 mg je Zyklus, was zwei Durchstechflaschen mit je 500 mg entspricht. Der Verbrauch in einem Jahr liegt damit bei 16.065 mg ohne Verwurf bzw. bei 34 Durchstechflaschen je 500 mg Pemetrexed pro Patient unter Berücksichtigung des Verwurfes.
- **Ceritinib** wird gemäß der Fachinformation einmal täglich unabhängig von Gewicht und Körpergröße in einer Dosis von 750 mg oral eingenommen. [11] Der tägliche Verbrauch beträgt 5 Kapseln, pro Jahr entspricht dies 1.825 Kapseln.

BSC

- Auswahl der Behandlung, Behandlungsdauer und Verabreichung von BSC erfolgt patientenindividuell unter Berücksichtigung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Komponenten. Es wird davon ausgegangen, dass Leistungen im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) gemäß § 37b SGB V täglich an 365 Tagen im Jahr nötig sind. [17]

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

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Durchstechflasche (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alectinib	Alectinib 150 mg: 8.425,66 €/Packung (1 Packung mit 224 Hartkapseln à 150 mg)	7.945,97 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin (Accord) + Docetaxel (Accord)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	71,39 €
	Cisplatin 50 mg: 47,37 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	43,87 €
	Docetaxel 160 mg: 1.396,73 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.329,20 €
Cisplatin (Accord) + Gemcitabin (Venus)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	71,39 €
	Cisplatin 50 mg: 47,37 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	43,87 €
	Gemcitabin 1.000 mg: 74,21 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel)	69,44 €
	Gemcitabin 200 mg: 28,68 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 200 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel)	26,07 €
Cisplatin (Accord) + Paclitaxel (Accord) Paclitaxel (Haemato)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	71,39 €
	Cisplatin 50 mg: 47,37 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	43,87 €
	Cisplatin 10 mg: 17,20 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 10 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	15,13 €
	Paclitaxel 300 mg: 1.181,42 €/Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 300 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	1.124,10 €
	Paclitaxel 30 mg: 127,27 €/Durchstechflasche	119,98 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Durchstechflasche (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
	(1 Durchstechflasche mit 30 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	
Cisplatin (Accord) + Pemetrexed (Lilly)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Cisplatin 50 mg: 47,37 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Pemetrexed 500 mg: 2.533,24 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung)	71,39 € 43,87 € 2.077,31 €
Cisplatin (Accord) + Vinorelbin (Cancernova) Vinorelbin (Medac)	Cisplatin 100 mg: 76,26 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 100 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Cisplatin 50 mg: 47,37 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Cisplatin 10 mg: 17,20 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 10 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Vinorelbin 50 mg: 152,31 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) Vinorelbin 10 mg: 38,57 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	71,39 € 43,87 € 15,13 € 143,83 € 35,49 €
Carboplatin (Accord) + Docetaxel (Accord)	Carboplatin 600 mg: 300,51 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Carboplatin 450 mg: 228,44 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 450 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Docetaxel 160 mg: 1.396,73 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	285,00 € 216,35 € 1.329,20 €
Carboplatin (Accord) + Gemcitabin (Venus Pharma)	Carboplatin 600 mg: 300,51 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Carboplatin 450 mg: 228,44 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 450 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	285,00 € 216,35 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Durchstechflasche (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
	Gemcitabin 1.000 mg: 74,21 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel) Gemcitabin 200 mg: 28,68 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 200 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel)	69,44 € 26,07 €
Carboplatin (Accord) + Paclitaxel (Accord)	Carboplatin 600 mg: 300,51 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Carboplatin 450 mg: 228,44 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 450 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Paclitaxel 300 mg: 1.181,42 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 300 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Paclitaxel 30 mg: 127,27 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 30 mg Infusionslösungs-Konzentrat)	285,00 € 216,36 € 1.124,10 € 119,98 €
Carboplatin (Accord) + Pemetrexed (Lilly)	Carboplatin 600 mg: 300,51 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Carboplatin 450 mg: 228,44 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 450 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Pemetrexed 500 mg: 2.533,24 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung)	285,00 € 216,35 € 2.077,31 €
Carboplatin (Accord) + Vinorelbin (Cancernova) Vinorelbin (Medac)	Carboplatin 600 mg: 300,51 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 600 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Carboplatin 450 mg: 228,44 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 450 mg Infusionslösungs-Konzentrat) Vinorelbin 50 mg: 152,31 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) Vinorelbin 10 mg: 38,57 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	285,00 € 216,35 € 143,83 € 35,49 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Durchstechflasche (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
Gemcitabin (Venus Pharma)	Gemcitabin 1.000 mg: 74,21 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 1.000 mg Trockensubstanz ohne Lösungsmittel)	69,44 €
Vinorelbin (Cancernova)	Vinorelbin 50 mg: 152,31 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) Vinorelbin 10 mg: 38,57 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	143,83 € 35,49 €
Docetaxel (Accord)	Docetaxel 160 mg: 1.396,73 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 160 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	1.329,20 €
Pemetrexed (Lilly)	Pemetrexed 500 mg: 2.533,24 €Durchstechflasche (1 Durchstechflasche mit 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung)	2.077,31 €
Ceritinib (Novartis)	Ceritinib 150 mg: 5.409,26 €Packung (1 Packung mit 150 Hartkapseln à 150 mg)	5.101,84 €
BSC	Tagessatz vollständige Versorgung SAPV: 225,00 EUR ^a	225,00 €
a: Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf Stand: 09.02.2017		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich. [17] Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) ist für das Jahr 2016 mit 1,77 € festgelegt worden. [18] Als Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde die Lauer-Taxe vom 09.02.2017 verwendet. [19] Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,89 m² wurde berücksichtigt.

Für Patienten nach einer Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und Crizotinib, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommt, ist Best-Supportive-Care (BSC) die zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 3.1). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine „bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ [6]

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft sieht ein individuelles Konzept für BSC vor, das Ernährungsberatung und -therapie, psychologische Beratung und Betreuung, Unterstützung im Tagesablauf, palliativmedizinische Versorgung sowie die Herstellung eines stabilen und kontinuierlichen Betreuungskontextes beinhaltet. [20]

Aufgrund dieser individuellen Therapien und der Annahme, dass es sich v. a. um Patienten handelt, die in erheblichem Maße auf Unterstützung im Alltag angewiesen sind, ist eine Kostenschätzung nur näherungsweise möglich. Zur Berechnung wurde der Tagessatz der vollständigen spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) gemäß § 37b SGB V mit 225,00 EUR der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein verwendet. [17, 21]

Tabelle 3-28: Alecensa 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Alecensa (Roche) 150 mg Hartkapseln [4]
Inhalt der Handelsform	33.600 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	6.827,40 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	8.425,66 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-477,92 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	7.945,97 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-29: Cisplatin 100 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Cisplatin (Accord) 100 mg/100 ml [15]
Inhalt der Handelsform	100 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	51,62 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	76,26 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-3,10 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	71,39 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-30: Cisplatin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Cisplatin (Accord) 50 mg/50 ml [15]
Inhalt der Handelsform	50 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	28,78 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	47,37 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-1,73 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	43,87 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-31: Cisplatin 10 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Cisplatin (Accord) 10 mg/10 ml [15]
Inhalt der Handelsform	10 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	4,92 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	17,20 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-0,30 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	15,13 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-32: Carboplatin 600 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Carboplatin (Accord) 10 mg/ml 600 mg [5]
Inhalt der Handelsform	600 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	229,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	300,51 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-13,74 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	285,00 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-33: Carboplatin 450 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Carboplatin (Accord) 10 mg/ml 450 mg [5]
Inhalt der Handelsform	450 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	172,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	228,44 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-10,32 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	216,35 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-34: Docetaxel 160 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Docetaxel (Accord) 160 mg/8 ml [1]
Inhalt der Handelsform	160 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.096,04 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.396,73 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-65,76 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1.329,20 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-35: Gemcitabin 1.000 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Gemcitabin (Venus) 1.000 mg [22]
Inhalt der Handelsform	1.000 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	50,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	74,21 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-3,00 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	69,44 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-36: Gemcitabin 200 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Gemcitabin (Venus) 200 mg [22]
Inhalt der Handelsform	200 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	14,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	28,68 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-0,84 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	26,07 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-37: Paclitaxel 300 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Paclitaxel (Haemato) 300 mg [23]
Inhalt der Handelsform	300 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	925,75 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.181,42 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-55,55 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1.124,10 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-38: Paclitaxel 30 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Paclitaxel (Accord) 6 mg/ml; 30 mg/5 ml [2]
Inhalt der Handelsform	30 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	91,97 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	127,27 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-5,52 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	119,98 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-39: Pemetrexed 500 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Pemetrexed (Lilly) 500 mg [10]
Inhalt der Handelsform	500 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	2.020,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	2.533,24 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 und 3a SGB V]	-454,16 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	2.077,31 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-40: Vinorelbin 50 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Vinorelbin (Cancernova) 10 mg/ml 50 mg [24]
Inhalt der Handelsform	50 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	111,78 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	152,31 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-6,71 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	143,83 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-41: Vinorelbin 10 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Navirel (Medac) 10 mg/ml 10 mg [25]
Inhalt der Handelsform	10 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	21,81 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	38,57 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-1,31 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	35,49€
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-42: Ceritinib 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Zykadia (Novartis) 150 mg Hartkapseln 3x 50St [11]
Inhalt der Handelsform	22.500 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	4.366,44 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	5.409,26 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-305,65 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	5.101,84 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-43 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 3-43: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	EBM-GOP 32058, 32069, 32070 Leberwerte (Bilirubin, AST und ALT)	alle 2 Wochen	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2	34
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1	17
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	3	51
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	3	51
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	3	51

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
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Cisplatin: Hydrisierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	1	17
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	3	51
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	1	17
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1	17
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51

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
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	3	51
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	3	51
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	3	51
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudio-metrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	1	17
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2	34
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1	17
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.		
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	3	51
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	3	51
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	3	51
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin und Ranitidin je 50 mg (i. v.)	1	17
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg per os	2	34
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	1	17
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2	34
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	3	51
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	3	51
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	3	51
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Pemetrexed: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	6	102
		Prämedikation Pemetrexed: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 Mikrogramm). Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapie-dauer sowie für weitere 21 Tage nach der	21	365

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
		letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden.		
		Prämedikation Pemetrexed: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.	1-mal nach jedem 3. Zyklus	6
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	1	17
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	3	51
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	1	17
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1	17
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 01510	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.		
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	3	51
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	3	51
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	3	51
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	1	17
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	1	17
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2	34
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	2	34
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	1	17
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	3	51
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	2	34
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	2	34
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	2	34
		EBM-GOP 32058, 32068,	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)		
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2	34
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1	17
		EBM-GOP 01511 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 4 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	2	34
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	1	17
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin und Ranitidin je 50 mg (i. v.)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg per os	2	34
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2	34
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	1	17
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	2	34
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	1	17
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Pemetrexed: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	6	102

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
		Prämedikation Pemetrexed: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 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.	21	365
		Prämedikation Pemetrexed: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.	1-mal nach jedem 3. Zyklus	6
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	3	51
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	2	34
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	2	34
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	2	34

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	1	17
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	3	39
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	3	39
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	3	39
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	39
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	1	13
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	1	13

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
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	1	52
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	1	52
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1	52
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	1	52
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	1	17
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	1	17
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	3	51

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	1	17
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	1	17
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1	17
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	1	17
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	1	17
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	1	17
		Prämedikation Pemetrexed: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	6	102

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
		<p>Prämedikation Pemetrexed: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 Mikrogramm).</p> <p>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.</p>	21	365
		<p>Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.</p>	1-mal nach jedem 3. Zyklus	6

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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	EBM-GOP 32058, 32069, 32070 Leberwerte (Bilirubin, AST, ALT)	1.Monat 2-mal, dann monatlich	13
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-43 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß Fachinformationen sind sowohl für die zielgerichtete Therapie mit Alectinib als auch für die unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (platinbasierte Kombinationschemotherapien und Monotherapien) zusätzliche GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) erforderlich. Diese werden im Folgenden dargestellt. [1-5, 7, 8, 10, 11, 15]

Infusionspauschale / Praxisklinische Betreuung:

Basis für die Abrechnung der praxisklinischen Betreuung sind die Angaben zur Infusions- und Nachbeobachtungszeit in den Fachinformationen der verschiedenen Arzneimittel.

Für die Ermittlung der zutreffenden Pauschale wurde anhand der Fachinformationen der verabreichten Arzneimittel die benötigte Zeit für Infusion und praxisklinische Betreuung / Nachbeobachtung je Arzneimittel kalkuliert und addiert. [1, 5, 10, 15] So ergeben sich für unterschiedliche Zyklen unterschiedliche Zeiten; beispielsweise ist die ermittelte Zeit abhängig davon, ob es sich um eine Initial- oder eine Erhaltungsgabe handelt, ob ein Arzneimittel alleine verabreicht wird oder in Kombination, und in welcher Kombination. In Abhängigkeit der verschiedenen verabreichten Zyklen ergeben sich entsprechend:

- Infusionspauschalen von mind. 10 min, beispielsweise für die Gabe von Pemetrexed in der Monotherapie
- Infusionspauschalen von mind. 60 min, beispielsweise für die Gabe von Docetaxel in Kombination mit Cisplatin
- Betreuungspauschalen und Infusionspauschalen von > 2 Stunden, beispielsweise für die Gabe von Vinorelbin
- Betreuungspauschalen und Infusionspauschalen von > 4 Stunden, beispielsweise für die Gabe von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin
- Betreuungspauschalen und Infusionspauschalen von > 6 Stunden, beispielsweise für die Gabe von Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin

Blutbild:

Aus den Fachinformationen ergibt sich, dass das Blutbild unter einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie wöchentlich zu bestimmen ist (EBM-GOP 32122). [8, 15] Für die Gabe von Carboplatin wird während der Therapie eine „häufige“ und im Anschluss an die Therapie eine

wöchentliche Überwachung des peripheren Blutbilds empfohlen. [5] Unter „häufig“ wird konservativ eine wöchentliche Bestimmung des Blutbildes verstanden.

Für Gemcitabin in der Monotherapie sollte laut Fachinformation vor jeder Behandlung das Blutbild erstellt werden. Gemcitabin wird 3-mal in einem 4-wöchentlichen Zyklus verabreicht. [7, 26]

Während der Anwendung von Vinorelbin ist das Blutbild laut Fachinformation aufgrund der Hemmung des hämatopoetischen Systems „engmaschig“ zu überprüfen. Die genaue Häufigkeit wird nicht genannt und es wird daher von einer Bestimmung des Blutbildes pro Behandlung ausgegangen. Vinorelbin wird in der Monotherapie wöchentlich appliziert. [3]

Die „häufige“ Kontrolle des großen Blutbildes sollte bei einer Therapie mit Docetaxel erfolgen. Hierbei wird von einer wöchentlichen Bestimmung während der Behandlung ausgegangen. Docetaxel wird in der Monotherapie alle 3 Wochen gegeben. [1]

Pemetrexed wird in der Monotherapie alle 3 Wochen verabreicht. Pro Zyklus sollte ein Blutbild erstellt werden. [10]

Überwachung von Leber- und Nierenfunktion sowie Elektrolyten:

Leber- und Nierenfunktionsstörungen lassen sich anhand von Laborparametern erkennen, die in der klinischen Routine standardmäßig erhoben werden. Folgend werden die entsprechenden Werte (Leber: AST, ALT, GGT; Bilirubin, alkalische Phosphatase; Niere: Kreatinin; Elektrolyte: Kalium, Calcium, Natrium, Magnesium) nur aufgeführt, wenn sie explizit in den Fachinformationen erwähnt sind.

Bei einer Therapie mit Cisplatin sind die Leber- und Nierenfunktion sowie die Serumelektrolyte vor, während und nach der Behandlung zu bestimmen. Somit ergeben sich für alle genannten Cisplatin-Kombinationstherapien je 3 Untersuchungen der jeweiligen Parameter pro Zyklus. [8, 15]

Vor und während der Gabe von Carboplatin sollten die Nierenfunktionsparameter sorgfältig überprüft werden. Da eine Veränderung der Leberwerte als ein sehr häufiges unerwünschtes Ereignis unter einer Carboplatin-Therapie auftritt, wird von einer Kontrolle der oben genannten Laborparameter pro Behandlung ausgegangen. Eine Überwachung der Serumelektrolyte wird nicht in der Fachinformation erwähnt und wird somit hier nicht berücksichtigt. [5]

Bei einer Gemcitabin-Monotherapie sind Leber- und Nierenfunktion laut Fachinformation in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Mangels genauer Definition von „regelmäßigen Abständen“ wird hier je eine Überprüfung pro Behandlungszyklus angesetzt. [7]

Die Fachinformation von Vinorelbin sieht keine Überprüfung der Leber- und Nierenfunktion oder der Serumelektrolyte vor. [3]

Die Überwachung der Nierenfunktion und der Serumelektrolyte unter einer Docetaxel-Therapie wird in der Fachinformation nicht aufgeführt und folglich nicht berücksichtigt. [1]

Funktionsparameter für die Leber- und Nierenfunktion müssen bei einer Therapie mit Pemetrexed vor jeder Behandlung bestimmt werden. Zur Überprüfung der Serumelektrolyte werden keine Angaben in der Fachinformation gemacht. [10]

Bei einer Behandlung mit Ceritinib ist die Leberfunktion gemäß der Fachinformation regelmäßig zu überprüfen. Bilirubin, AST und ALT sind im ersten Monat in zweiwöchigen, in den folgenden Monaten in monatlichen Abständen zu bestimmen. [11]

Zubereitungspauschale:

Die Zubereitungspauschalen für parenterale Infusionen sowie parenterale Lösungen sind in der 5. Ergänzungsvereinbarung des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), der sog. Hilfstaxe, zwischen dem GKV-SV und dem Deutschen Apothekerverband e. V. festgelegt: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig.“ [27]

Es wird pro verabreichte Chemotherapie eine Pauschale (Pauschale für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen) abgerechnet. Analog wird diese doppelt berechnet, wenn beispielsweise Cisplatin zusammen mit Docetaxel verabreicht wird.

Begleitmedikation:

Bei allen Kombinationschemotherapien mit Cisplatin (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) ist eine ausreichende Hydrierung und eine forcierte Diurese aufgrund der hohen Cisplatin-Dosierung (über 60 mg/m² KOF) nötig, um Nierenschäden zu vermeiden. [8, 15] Die Hydrierung erfolgt vor und nach der Therapie und bewegt sich in einem Bereich von 3 – 4,4 L isotonischer Kochsalzlösung pro Zyklus. Die forcierte Diurese erfolgt einmal je Zyklus mit 375 ml einer 10%igen Mannitol-Infusionslösung. Alternativ wären auch 75,6 ml/Tag einer 20%igen Mannitol-Infusionslösung möglich. [8, 15]

Laut der Fachinformation zu Paclitaxel besteht die Begleitmedikation aus einem Kortikosteroid (z. B. Dexamethason 20 mg oral, zweimal pro Anwendungszyklus), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 50 mg i. v. pro Anwendung) und einem H₂-Antagonisten (z. B. Ranitidin 50 mg i. v.). [2]

Am Tag vor der Behandlung, am Tag der Behandlung und am Tag nach der Behandlung mit Pemetrexed muss zweimal täglich 4 mg Dexamethason gegeben werden. Mindestens 5 Dosen Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 bis 1.000 µg) müssen während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed eingenommen werden. Die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis erfolgen. Zudem ist eine intramuskuläre Injektion Vitamin B₁₂ (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus nötig. [10]

Sonstige Untersuchungen:

Laut Fachinformation darf eine erneute Gabe von Cisplatin nur bei einem Audiogramm mit Ergebnissen im Normbereich erfolgen. [15] Daher wird für die weiteren Berechnungen eine Tonschwellenaudiometrie (EBM-GOP 09320) pro Zyklus angesetzt.

Begründungen für in der Kostenberechnung nicht berücksichtigte Leistungen:***ALK-Status (FISH, IHC, PCR):***

„Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.“ [4]

Laut Fachinformation erfordert eine Crizotinib-Vorbehandlung ein validiertes ALK-Nachweisverfahren. [28] Somit ist bei einer folgenden Therapie mit Alectinib kein weiterer ALK-Nachweis nötig und wird für die Kostenberechnungen im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

„Kann“-Optionen bezüglich bestimmter Begleitmedikationen und Untersuchungen in den Fachinformationen wurden ebenfalls nicht für die Berechnung berücksichtigt, um eine bessere Vergleichbarkeit der zusätzlichen GKV-Leistungen zu erreichen. Die Fachinformation von Docetaxel enthält beispielsweise eine „kann“-Option bzgl. der G-CSF-Gabe, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen. [1] Es wird nicht näher erläutert, unter welchen Voraussetzungen Patienten prophylaktisch G-CSF erhalten sollen. In der klinischen Praxis muss der Arzt patientenindividuell entscheiden, ob eine Prophylaxe nötig ist. Es kann somit nicht pauschal angenommen werden, dass dies bei der Mehrheit der Patienten und daher beim durchschnittlichen Patienten der Fall ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-44 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-43 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 3-44: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	81,00 €
EBM-GOP 02100 Infusionspauschale, Dauer mindestens 10 Minuten	6,00 €
EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung, Dauer mind. 60 Minuten	16,53 €
EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden .	52,86 €
EBM-GOP 01511 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 4 Stunden .	100,56 €
EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden .	147,84 €
EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus.	1,10 €
EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode – Kreatinin.	0,25 €
Überwachung der Leberwerte	
Bilirubin (EMB 32058)	0,25 €
Alkalische Phosphatase (EMB 32068)	0,25 €
AST (EBM 32069)	0,25 €
ALT (EBM 32070)	0,25 €
GGT (EBM 32071)	0,25 €
Summe:	1,25 €
Elektrolyt-Überwachung	
Kalium (EBM 32081)	0,25 €
Calcium (EBM 32082)	0,25 €
Natrium (EBM 32083)	0,25 €
Magnesium (EBM 32248)	1,40 €
Summe:	2,15 €
EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung.	15,48 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Dexamethason 20 mg oral (2-mal täglich)	7,70 €pro Behandlungstag 130,90 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Dexamethason 4 mg oral (2-mal täglich)	1,54 €pro Behandlungstag 78,54 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Diphenhydramin (i. v.) 50 mg	1,86 €pro Behandlung 31,62 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Ranitidin (i. v.) 50 mg	2,61 €pro Behandlung, 44,37 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %) (gemäß Lauer-Taxe).	9,78 €bis 15,12 €pro Behandlung, 166,26 €bis 257,21 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	9,11 €pro Behandlung 154,87 €pro Jahr bei 17 Zyklen
Folsäure Tabletten (400 µg) / Vitamin B12 (1000 µg) intramuskulär	Folsäure: 0,12 € pro Tag, 43,80 €pro Jahr Vitamin B12: 0,67 €pro Tag 6 Behandlungstage pro Jahr: 4,02 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-44 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-43 stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung, der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das Jahr 2017 dar. [29] Die dieser Kostendarstellung zu Grunde liegenden EBM-Kennziffern sind ebenfalls in der Tabelle aufgeführt.

Für die Berechnung der Zubereitungspauschale wurde jeweils die Hilfstaxe herangezogen. [30]

Dexamethason als Begleitmedikation für Paclitaxel und Pemetrexed

Gemäß den Fachinformationen muss für die Kombinationstherapie aus Cisplatin bzw. Carboplatin und Paclitaxel oder Pemetrexed sowie für die Monotherapie mit Pemetrexed eine Begleitmedikation mit Dexamethason erfolgen. In der Kombinationstherapie mit Paclitaxel werden 20 mg Dexamethason pro Gabe verabreicht und zwei Gaben je Zyklus. Pro Jahr entspricht dies 34 Gaben. [2]

Für die Therapie mit Pemetrexed sollte eine Prämedikation mit Dexamethason zweimal täglich mit je 4 mg am Tag vor der Therapie, am Tag der Behandlung sowie ein Tag danach erfolgen. Somit ergeben sich 6 Behandlungen pro Zyklus bzw. 102 Behandlungen à 4 mg pro Jahr. [10]

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Dexamethason wurde mit Hilfe der Lauer-Taxe der günstigste Preis pro Tagesdosis ermittelt. Abzüglich des Apothekenrabatts ergibt sich ein gerundeter Preis von 0,77 € je Dexamethason ratiopharm 4 mg Tablette (100*4 mg). Der Bedarf beträgt pro Jahr somit 102 Tabletten à 4 mg, die Kosten betragen dafür 78,54 €

Der Bedarf für die Prämedikation von Paclitaxel beträgt 20 mg pro Gabe, entsprechend 5 Tabletten à 4 mg. Die Jahrestherapiekosten liegen demnach für 170 Tabletten bei 130,90 € pro Jahr. [2]

Tabelle 3-45: Dexamethason als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Dexamethason ratiopharm 4 mg Tabletten [31]
Inhalt der Handelsform	100*4 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	53,95 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	79,19 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	0 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	77,42 €
Kosten je Tablette	0,77 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Diphenhydramin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Die Fachinformation schreibt für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel eine Prämedikation mit 50 mg Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antagonisten vor. Die Gabe sollte intravenös einmal pro Zyklus und somit 17 Mal pro Jahr erfolgen. [2]

Mittels der Lauer-Taxe wurde Diphenhydramin Hevert Ampullen (100*20 mg) als günstigstes Präparat pro Gabe ermittelt. Abzüglich des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel sowie des Apothekenrabatts ergibt sich ein Preis von 61,95 € für 100 Ampullen. Für die Medikation von 50 mg Diphenhydramin werden 3 Ampullen benötigt. Daraus ergibt sich ein gerundeter Preis von 1,86 € pro Gabe. Bei 17 Zyklen ergeben sich 31,62 € pro Jahr.

Tabelle 3-46: Diphenhydramin als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Diphenhydramin Hevert Ampullen [32]
Inhalt der Handelsform	100*20 mg
Herstellerabgabepreis (ApU)	44,15 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	66,81 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-3,09 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	61,95 €
Kosten pro Injektionslösung	0,62 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Ranitidin als Begleitmedikation für Paclitaxel

Die Fachinformation gibt für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel eine Prämedikation mit 50 mg Ranitidin vor. Die Begleitmedikation muss einmal intravenös je Zyklus und somit 17 Mal pro Jahr erfolgen. [2]

Das Präparat Ranitidin ratiopharm 50 mg/5 ml Injektions-Lösung stellt die günstigste Behandlung dar. Der Preis für eine Injektionslösung beträgt gerundet 2,61 € nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel sowie des Apothekenrabatts. Da eine Injektionslösung je Gabe ausreicht, betragen die Jahrestherapiekosten für Ranitidin 44,37 €

Tabelle 3-47: Ranitidin als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Ranitidin ratiopharm 50 mg/5 ml Inj.-Lösung [33]
Inhalt der Handelsform	5x5 ml (250 mg)
Herstellerabgabepreis (ApU)	3,20 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	15,03 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 und 3b SGB V]	-0,20 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	13,06 €
Kosten je Ampulle mit 50 mg Ranitidin	2,61 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Isotonische Natriumchlorid-Lösung als Begleitmedikation der Cisplatin-Kombinations-therapien

Gemäß der Fachinformation muss bei den Cisplatin-Kombinationstherapien (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) eine Hydrierung mit 3 bis 4,4 Liter Flüssigkeit (NaCl 0,9 %) sichergestellt werden. [8, 15] Die Hydrierung wird einmal, aufgeteilt in eine Infusion vor Behandlungsbeginn und eine Infusion im Anschluss an die Behandlung, je Zyklus durchgeführt. Dies ergibt 17 Infusionen à 3 – 4,4 L jährlich.

Mittels der Lauer-Taxe wurde Isotonische Natriumchlorid-Lösung DEMO P Infusionslösung als günstigstes Präparat pro Gabe ermittelt. Abzüglich des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel sowie des Apothekenrabatts ergibt sich ein Preis von 32,58 € für 10 Infusionen bzw. gerundet 3,26 € pro Liter Infusion. In jedem Zyklus werden für eine Gabe von 4,4 L isotonische Natriumchlorid-Lösung 4 Infusionslösungen à 1 L und eine Infusionslösung à 500 ml benötigt. Für 500 ml Infusionslösung ergibt sich ein Preis von 2,09 € inklusive des Verwurfs ergibt sich bei maximaler Dosierung ein Preis von 15,13 € pro Gabe bzw. Jahrestherapiekosten in Höhe von 257,21 €. Für den minimalen Verbrauch von 3 L ergeben sich jährliche Kosten von 166,26 €.

Tabelle 3-48: Isotone Kochsalzlösung 1.000 ml als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Isotonische Natriumchlorid-Lösung DEMO P Inf.-Lsg. [34]
Inhalt der Handelsform	10x1.000 ml
Herstellerabgabepreis (ApU)	18,66 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	35,47 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-1,12 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	32,58 €
Kosten je Injektionslösung	3,26 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Tabelle 3-49: Isotone Kochsalzlösung 500 ml als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Isotonische Natriumchlorid-Lösung DEMO P Inf.-Lsg. [34]
Inhalt der Handelsform	10x500 ml
Herstellerabgabepreis (ApU)	11,53 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	22,72 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	-1,14 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-0,69 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	20,89 €
Kosten je Injektionslösung	2,09 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Mannitol als Begleitmedikation der Cisplatin-Kombinationstherapien

Neben einer Hydrierung ist bei allen Kombinationstherapien mit Cisplatin (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) eine forcierte Diurese ab Dosierungen von über 60 mg/m² KOF Cisplatin gemäß der Fachinformation obligat. Einmal je Zyklus müssen 375 ml einer 10%igen Mannitol-Infusionslösung verabreicht werden. Alternativ wären 40 ml pro m² KOF 20%ige Mannitol-Infusionslösung möglich, was auf 1,89 m² KOF bezogen 75,6 ml entspricht. [8, 15]

Mittels der Lauer-Taxe wurde Mannitol 10 % Infusionslösung als preisgünstigstes Präparat inklusive des Verwurfs ermittelt. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel und des Apothekenrabatts beträgt der gerundete Preis je Infusion und Gabe 9,11 € Die jährliche Therapiekosten für die Begleitmedikation Mannitol betragen 154,87 €

Tabelle 3-50: Mannitol als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Mannitol 10 % Infusionslösung [35]
Inhalt der Handelsform	10*500 ml
Herstellerabgabepreis (ApU)	61,30 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	106,22€
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 und 3b SGB V]	-9,81 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-5,31 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	91,10 €
Kosten je Flasche à 250 ml	9,11 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Vitamin B12 als Begleitmedikation der Mono- und Kombinationstherapien mit Pemetrexed

In der Mono- und Kombinationstherapie mit Pemetrexed sollen laut Fachinformation in der Woche vor dem ersten Behandlungszyklus sowie nach jedem dritten Zyklus die Gabe von Vitamin B12 erfolgen. Die Dosis beträgt dabei 1.000 µg je Gabe. Pro Jahr ergeben sich somit 6 Behandlungen mit Vitamin B12. [10]

Die Kosten für die Begleitmedikation zu Pemetrexed mit Vitamin B12 wurden aus der Lauer-Taxe entnommen und stellen die günstigste Behandlung inklusive des Verwurfs dar. Eine Medikation mit Vitamin B12 1.000 µg Inject Jenapharm Ampulle beträgt nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel und des Apothekenrabatts gerundet 0,67 € Bei 6 Behandlungen pro Jahr betragen die Kosten 4,02 € für die Begleitmedikation mit Vitamin B12.

Tabelle 3-51: Vitamin B12 als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Vitamin B12 1.000 µg Inject Jenapharm Ampullen [36]
Inhalt der Handelsform	10x1mL
Herstellerabgabepreis (ApU)	3,23 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	7,40 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 3b SGB V]	-0,32 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-0,37 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	6,71 €
Kosten je Ampulle mit 1.000 µg Vitamin B12	0,67 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Folsäure als Begleitmedikation der Mono- und Kombinationstherapien mit Pemetrexed

Analog zu Vitamin B12 sollte gemäß der Fachinformation zu der Mono- und Kombinationstherapie mit Pemetrexed die Gabe von Folsäure erfolgen. Die Begleitmedikation Folsäure soll täglich in einer Dosis von 350 bis 1.000 µg verabreicht werden. Die handelsübliche Wirkstoffmenge für apothekenpflichtige Folsäurepräparate ist 400 µg bzw. 5 mg je Tablette. Es wird mit 400 µg pro Tag gerechnet. Auch in den klinischen Studien zu Alectinib betrug die gängige Dosis 400 µg. [10, 19, 37, 38]

Der günstigste Preis je mg beträgt gerundet 0,12 €/je Tablette, nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel und des Apothekenrabatts. Somit ergeben sich bei einer täglichen Gabe von 400 µg Folsäure jährliche Kosten von 43,80 €

Tabelle 3-52: Folsäure als Begleitmedikation: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Bezeichnung	Folverlan 0,4 mg Tabletten [37]
Inhalt der Handelsform	100 Stück
Herstellerabgabepreis (ApU)	6,72 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	14,39 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1, 3a und 3b SGB V]	-1,54 €
abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs. 1 SGB V]	-0,72 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	12,13 €
Kosten je Tablette	0,12 €
Quelle: [17-19], Stand: 09.02.2017	

Geben Sie in Tabelle 3-53 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 3-43 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-44 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-21 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-23 (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 3-53: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	EBM-GOP 32058, 32069, 32070 Leberwerte (Bilirubin, AST und ALT)	19,50 €	16.731,00 €
		Summe	19,50 €	16.731,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfs-taxe).	2.754,00 €	2.362.932,00 €
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virus-tatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	281,01 €	241.106,58 €
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	2.513,28 €	2.156.394,24 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	12,75 €	10.939,50 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	63,75 €	54.697,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	109,65 €	94.079,70 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	166,26 €- 257,21 €	142.651,08 € 220.686,18 €
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	132.878,46 €
		Summe	6.374,83 €- 6.465,78 €	5.469.604,14 € 5.547.639,24 €
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	4.131,00 €	3.544.398,00 €
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	102,00 €	87.516,00 €
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virostatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	281,01 €	241.106,58 €
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	898,62 €	771.015,96 €
		EBM-GOP 01510	2.513,28 €	2.156.394,24 €

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
		Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.		
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	12,75 €	10.939,50 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	63,75 €	54.697,50 €
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	109,65 €	94.079,70 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	166,26 €- 257,21 €	142.651,08 € 220.686,18 €
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	132.878,46 €
		Summe	8.752,45 €- 8.843,40 €	7.509.602,10 € 7.587.637,20 €
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2.754,00 €	2.362.932,00 €
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virusstatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei	281,01 €	241.106,58 €

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
	kommen	einem Kranken mit konsumierender Erkrankung		
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	2.513,28 €	2.156.394,24 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	12,75 €	10.939,50 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	63,75 €	54.697,50 €
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	109,65 €	94.079,70 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg per os	130,90 €	112.312,20 €
		Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin und Ranitidin je 50 mg (i. v.)	31,62 €	27.129,96 €
			44,37 €	38.069,46 €
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	166,26 €- 257,21 €	142.651,08 €- 220.686,18 €

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
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	132.878,46 €
		Summe	6.581,72 €- 6.672,67 €	5.647.115,76 € 5.725.150,86 €
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfs-taxe).	2.754,00 €	2.362.932,00 €
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virus-tatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	281,01 €	241.106,58 €
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklini-schen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	2.513,28 €	2.156.394,24 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	12,75 €	10.939,50 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	63,75 €	54.697,50 €
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	109,65 €	94.079,70 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudio-	263,16 €	225.791,28 €

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
		metrische Untersuchung		
		Prämedikation Pemetrexed: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	78,54 €	67.387,32 €
		Prämedikation Pemetrexed: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 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.	43,80 €	37.580,40 €
		Prämedikation Pemetrexed: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.	4,02 €	3.449,16 €
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	166,26 €- 257,21 €	142.651,08 €- 220.686,18 €
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	132.878,46 €
		Summe	6.501,19 €- 6.592,14 €	5.578.021,02 € 5.656.056,12 €

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. Patienten-Gruppe insgesamt in Euro
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	4.131,00 €	3.544.398,00 €
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	102,00 €	87.516,00 €
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virusstatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	281,01 €	241.106,58 €
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden.	2.513,28 €	2.156.394,24 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	898,62 €	771.015,96 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	12,75 €	10.939,50 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	63,75 €	54.697,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM-GOP 32083, 32081, 32248, 32082 Serumelektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺)	109,65 €	94.079,70 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Prämedikation Cisplatin: Hydrierung mit 3 – 4,4 L Flüssigkeit (NaCl 0,9 %)	166,26 €- 257,21 €	142.651,08 € 220.686,18 €
		Prämedikation Cisplatin: Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusions-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	132.878,46 €
		Summe	8.752,45 €- 8.843,40 €	7.509.602,10 € 7.587.637,20 €
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2.754,00 €	2.362.932,00 €
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virusstatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	281,01 €	241.106,58 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	898,62 €	771.015,96 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	8,50 €	7.293,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	21,25 €	18.232,50 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Summe	4.282,64 €	3.674.505,12 €

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
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfs-taxe).	4.131,00 €	3.544.398,00 €
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	204,00 €	175.032,00 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklini-schen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1.797,24 €	1.542.031,92 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	8,50 €	7.293,00 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	21,25 €	18.232,50 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudio-metrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Summe	6.481,25 €	5.560.912,50 €
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfs-taxe).	2.754,00 €	2.362.932,00 €
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virus-tatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	281,01 €	241.106,58 €
		EBM-GOP 01511 Beobachtung und Betreu-	1.709,52 €	1.466.768,16 €

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
		ung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 4 Stunden.		
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	8,50 €	7.293,00 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	21,25 €	18.232,50 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Prämedikation Paclitaxel: Dexamethason 20 mg per os	130,90 €	112.312,20 €
		Prämedikation Paclitaxel: Diphenhydramin und Ranitidin je 50 mg (i. v.)	31,62 € 44,37 €	27.129,96 € 38.069,46 €
		Summe	5.300,43 €	4.547.768,94 €
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	2.754,00 €	2.362.932,00 €
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	102,00 €	87.516,00 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern	898,62 €	771.015,96 €

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
		über mehr als 2 Stunden.		
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	8,50 €	7.293,00 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	21,25 €	18.232,50 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudio- metrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Prämedikation Pemetrexed: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe so- wie am Tag nach der Be- handlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	78,54 €	67.387,32 €
		Prämedikation Pemetrexed: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitami- nen mit Folsäure (350 bis 1.000 Mikrogramm). Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen min- destens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss wäh- rend der gesamten Thera- piedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortge- setzt werden.	43,80 €	37.580,40 €
		Prämedikation Pemetrexed: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Wo- che vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behand- lungszyklus.	4,02 €	3.449,16 €

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
		Summe	4.229,99 €	3.629.331,42 €
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	4.131,00 €	3.544.398,00 €
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	204,00 €	175.032,00 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischer Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	1.797,24 €	1.542.031,92 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		EBM-GOP 32066 Jaffé-Methode Kreatinin	8,50 €	7.293,00 €
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	21,25 €	18.232,50 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	263,16 €	225.791,28 €
		Summe	6.481,25 €	5.560.912,50 €
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	3.159,00 €	-*
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	234,00 €	-*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	kommen	EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	2.061,54 €	-*
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	42,90 €	-*
		EBM-GOP 32066, Jaffé-Methode Kreatinin	3,25 €	-*
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	16,25 €	-*
		Summe	5.516,94 €	-*
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	4.212,00 €	-*
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	312,00 €	-*
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	2.748,72 €	-*
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	57,20 €	-*
		Summe	7.329,92 €	-*

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
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	1.377,00 €	1.181.466,00 €
		EBM-GOP 02101 Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika und/oder Antibiotika bei einem Kranken mit konsumierender Erkrankung	281,01 €	241.106,58 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	898,62 €	771.015,96 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	56,10 €	48.133,80 €
		Summe	2.612,73 €	2.241.722,34 €
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe).	1.377,00 €	1.181.466,00 €
		EBM-GOP 02100 Infusionspauschale Dauer mindestens 10 Minuten	102,00 €	87.516,00 €
		EBM-GOP 01510 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 2 Stunden.	898,62 €	771.015,96 €
		EBM-GOP 32122 Vollständiger Blutstatus	18,70 €	16.044,60 €
		EBM-GOP 32066	4,25 €	3.646,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Jaffé-Methode Kreatinin		
		EBM-GOP 32058, 32068, 32069, 32070, 32071 Leberwerte (Bilirubin, Alkalische Phosphatase, AST, ALT, GGT)	21,25 €	18.232,50 €
		Prämedikation Pemetrexed: Am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	78,54 €	67.387,32 €
		Prämedikation Pemetrexed: Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1.000 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.	43,80 €	37.580,40 €
		Prämedikation Pemetrexed: Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 Mikrogramm) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus.	4,02 €	3.449,16 €
		Summe	2.548,18 €	2.186.338,44 €

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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen und erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	EBM-GOP 32058, 32069, 32070 Leberwerte (Bilirubin, AST, ALT)	9,75 €	8.365,50 €
		Summe	9,75 €	8.365,50 €
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	-	-	-
*: Da davon ausgegangen wird, dass diese Patienten überwiegend für eine platinhaltige Kombinationschemothe-				

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
<p>rapie in Frage kommen (siehe Abschnitt 3.1), wird diese Patientenpopulation nicht als Zielpopulation im vorliegenden Dossier dargestellt und es werden keine Angaben zu den Kosten der Population gemacht. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden nur Angaben zu den Kosten des Arzneimittels aufgeführt.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-54 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 3-21, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23) 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 3-54: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	103.581,39 €	88.872.832,62 €
Zusätzliche GKV-Kosten		19,50 €	16.731,00 €
Summe		103.600,89 €	88.889.563,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	24.555,82 €	21.068.893,56 €
Zusätzliche GKV-Kosten		6.374,83 €- 6.465,78 €	5.469.604,14 €- 5.547.639,24 €
Summe		30.930,65 €- 31.021,60 €	26.538.497,70 €- 26.616.532,80 €
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	8.454,10 €- 8.921,94 €	7.253.617,80 €- 7.655.024,52 €
Zusätzliche GKV-Kosten		8.752,45 €- 8.843,40 €	7.509.602,10 €- 7.587.637,20 €
Summe		17.206,55 €- 17.765,34 €	14.763.219,90 €- 15.242.661,72 €
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	25.405,65 €	21.798.047,70 €
Zusätzliche GKV-Kosten		6.581,72 €- 6.672,67 €	5.647.115,76 €- 5.725.150,86 €
Summe		31.987,37 €- 32.078,32 €	27.445.163,46 €- 27.523.198,56 €
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	72.587,96 €	62.280.469,68 €
Zusätzliche GKV-Kosten		6.501,19 €- 6.592,14 €	5.578.021,02 €- 5.656.056,12 €
Summe		79.089,15 €- 79.180,10 €	67.858.490,70 €- 67.936.525,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV ins- gesamt in Euro^a
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrit- tenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	7.106,85 €- 8.313,51 €	6.097.677,30 €- 7.132.991,58 €
Zusätzliche GKV-Kosten		8.752,45 €- 8.843,40 €	7.509.602,10 €- 7.587.637,20 €
Summe		15.859,30 €- 17.156,91 €	13.607.279,40 €- 14.720.628,78 €
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrit- tenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	31.119,35 €	26.700.402,30 €
Zusätzliche GKV-Kosten		4.282,64 €	3.674.505,12 €
Summe		35.401,99 €	30.374.907,42 €
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrit- tenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	15.017,63 €	12.885.126,54 €
Zusätzliche GKV-Kosten		6.481,25 €	5.560.912,5 €
Summe		21.498,88 €	18.446.039,04 €
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrit- tenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	31.711,97 €	27.208.870,26 €
Zusätzliche GKV-Kosten		5.300,43 €	4.547.768,94 €
Summe		37.012,40 €	31.756.639,20 €
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrit- tenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	79.151,49 €	67.911.978,42 €
Zusätzliche GKV-Kosten		4229,99 €	3.629.331,42 €
Summe		83.381,48 €	71.541.309,84 €
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrit- tenem NSCLC, die zuvor mit	13.413,17 €- 14.619,83 €	11.508.499,86 €- 12.543.814,14 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV ins- gesamt in Euro ^a
Zusätzliche GKV-Kosten	Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	6.481,25 €	5.560.912,50 €
Summe		19.894,42 €- 21.101,08 €	17.069.412,36 €- 18.104.726,64 €
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	5.416,32 €	.*
Zusätzliche GKV-Kosten		5.516,94 €	.*
Summe		10.933,26 €	.*
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	7.479,16 €- 9.324,64 €	.*
Zusätzliche GKV-Kosten		7.329,92 €	.*
Summe		14.809,08 €- 16.654,56 €	.*
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinations-chemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	22.596,40 €	19.387.711,20 €
Zusätzliche GKV-Kosten		2.612,73 €	2.241.722,34 €
Summe		25.209,13 €	21.629.433,54 €
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinations-chemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	70.628,54 €	60.599.287,32 €
Zusätzliche GKV-Kosten		2.548,18 €	2.186.338,44 €
Summe		73.176,72 €	62.785.625,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV ins- gesamt in Euro ^a
Ceritinib Zusätzliche GKV-Kosten	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen und	62.068,25 €	53.254.558,50 €
	erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen und	9,75 €	8.365,50 €
	erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten Kombinations-chemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		
Summe		62.078,00 €	53.262.924,00 €
BSC	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer vorherigen platinbasierten	82.125,00 €	70.463.250,00 €
Zusätzliche GKV-Kosten	Kombinations-chemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	-	-
Summe		82.125,00 €	70.463.250,00 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>*: Da davon ausgegangen wird, dass diese Patienten überwiegend für eine platinhaltige Kombinationschemotherapie in Frage kommen (siehe Abschnitt 3.1), wird diese Patientenpopulation nicht als Zielpopulation im vorliegenden Dossier dargestellt und es werden keine Angaben zu den Kosten der Population gemacht. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden nur Angaben zu den Kosten des Arzneimittels aufgeführt.</p> <p>Stand: 09.02.2017</p>			

Die Jahrestherapiekosten der verschiedenen Therapien setzen sich zusammen aus den Kosten je Arzneimittel sowie den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (vgl. Ab-

schnitt 3.3.4). Die Kosten je Arzneimittel ergeben sich aus der verbrauchten Anzahl an Durchstechflaschen inklusive des Verwurfes (z. B. Cisplatin mit Docetaxel) bzw. der verbrauchten Anzahl Tabletten/Kapseln (vgl. Abschnitt 3.3.2) und dem entsprechenden Preis pro Durchstechflasche (vgl. Abschnitt 3.3.3).

Preise pro Behandlung wurden auf die zweite Kommastelle gerundet dargestellt. Die Berechnungen für die Jahrestherapiekosten wurden mittels der gerundeten Preise pro Behandlung durchgeführt und auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet dargestellt. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen in den Tabellen wurde jeweils mit den gerundeten Preisen weitergerechnet.

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ergeben sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro bezogen auf die für Alectinib dargestellte bzw. errechnete Zielpopulation: **858 Patienten** innerhalb der GKV (siehe Abschnitt 3.2.4)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC ist stark im Wandel. Dies ist vor allem durch die Identifikation molekulargenetischer Subtypen des NSCLC bedingt, die zielgerichtet behandelt werden können. Breit einsetzbare platinbasierte Kombinationschemotherapien mit einem Zytostatikum der dritten Generation werden in der Erstlinientherapie verwendet. In Folge wird mit Docetaxel bzw. Pemetrexed als Monotherapie weiterbehandelt. Dieser konventionelle Therapiealgorithmus hat sich durch die Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien im klinischen Alltag bereits verändert. [39-44] Seit dem Jahr 2012 steht mit Crizotinib eine zielgerichtete Behandlungsoption für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC zur Verfügung. Im Jahr 2015 erfolgte die Zulassungserweiterung für Crizotinib zur Erstlinientherapie bei ALK-positiven Patienten. [28] Für Crizotinib-vorbehandelte Patienten gibt es seit 2015 mit Ceritinib eine weitere zielgerichtete Therapieoption. [11]

Mit Zulassung von Alectinib steht ein weiterer ALK-Inhibitor zur Verfügung, der nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib eingesetzt werden kann. [4] Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die den Versorgungsanteil von Alectinib beeinflussen.

Eine Voraussetzung für die Therapie mit ALK-Inhibitoren wie Alectinib ist die molekularbiologische **Testung auf eine ALK-Translokation**. Die Testung wird im Rahmen der Diagnostik bereits in Leitlinien empfohlen. [39, 41, 42] Es ist jedoch anzunehmen, dass derzeit noch nicht alle Patienten getestet und dementsprechend auch nicht zielgerichtet behandelt werden.

Des Weiteren nimmt die Anzahl an neuen Therapiemöglichkeiten für die Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC stetig zu. Auf die Zulassung des ersten ALK-Inhibitors sind weitere Zulassungen gefolgt. Zukünftig werden noch weitere Zulassungen in diesem Segment erwartet. Hierfür werden viele ALK-positive **Patienten in klinische Studien eingeschlossen** und kommen daher nicht für den Einsatz von Alectinib in der Routineversorgung in Frage

Laut Fachinformation liegen für Alectinib neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Darreichungsform keine weiteren **Kontraindikationen** vor. [4] **Therapieabbrüche** aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch einen Teil der Behandlung erhalten haben.

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Alectinib überwiegend im **ambulanten Bereich** durchgeführt wird. Die Applikation erfolgt in oraler Form und die Patienten benötigen zu meist keine stationäre Versorgung.

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.

Aufgrund der genannten Faktoren ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil geringer ausfallen wird, als in Abschnitt 3.2.3 angegeben. Dies hat zur Folge, dass auch die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt für Alectinib von den Angaben in Abschnitt 3.3.5 abweichen werden. Die Dynamik in der Therapie des ALK-positiven NSCLC und den beschriebenen Faktoren hat zur Folge, dass Quellen zu den einzelnen Parametern nicht verfügbar bzw. schnell überholt sind und keine fundierte Aussage für die zukünftige Versorgungssituation mit Alectinib ermöglichen.

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 Re-

cherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu den jeweiligen Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service (www.fachinfo.de) bzw. auf der Homepage der einzelnen Hersteller zu finden sind.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Die Eignung von DDDs zur Bestimmung der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde als unzureichend eingestuft. Aus diesem Grund werden die im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße Dosierung pro Zyklus und Dosierung pro m² KOF verwendet. Zur Definition des „unisex-Standardpatienten“ wird auf die Daten des Statistischen Bundesamtes (Mikrozensus 2013) sowie auf die darauf basierende Formel von Dubois & Dubois zurückgegriffen. [12, 13]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 09.02.2017) berechnet. [19] Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. [17] Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 09.02.2017 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). [19] Ein möglicher Verwurf bei der Berechnung der Einzeldosierungen für einen Standardpatienten mit einer KOF von 1,89 m² wurde berücksichtigt.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Cisplatin-Kombinationen, Carboplatin-Kombinationen, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel und Pemetrexed durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Hierzu wurden alle notwendigen Interventionen („muss“-Optionen und „sollte“-Optionen) berücksichtigt. In den Fachinforma-

tionen aufgeführte, mögliche Zusatzbehandlungen und -leistungen („kann“-Optionen) wurden, wie in Abschnitt 3.3.4 aufgeführt, nicht berücksichtigt.

Arzneimittelkosten für die aufgeführten Prä- und Zusatzmedikationen wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 09.02.2017) berechnet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung für das Jahr 2017 monetär quantifiziert. [29]

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet. Für das zu bewertende Arzneimittel Alectinib ist der Verwurf aufgrund der Formulierung nicht relevant. Kosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien und die möglichen zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen wurden unter Berücksichtigung des Verwurfes berechnet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Accord Healthcare. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2016. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_DocetaxelAccord_MR_01.2.2016.pdf [Zugriff: 08.02.2017]. 2016.
2. Accord Healthcare. Paclitaxel Accord® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_PaclitaxelAccord_MR_29.04.2015.pdf [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.
3. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE® 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2013.
4. Roche. Alecensa®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
5. Accord Healthcare. Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf [Zugriff: 08.02.2017]. 2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-176 zu Alectinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom Stand: 26.04.2016. 2016.
7. Lilly. Gemzar®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.
8. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2014.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 08.06.2016 [online]. Stand: 08.06.2016. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf> [Zugriff: 09.02.2017]. 2016.
10. Lilly. ALIMTA®: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
11. Novartis Pharma. Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. Stand: 5.11.2014. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?blob=publicationFile> [Zugriff: 05.08.2016]. 2014.
13. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11.
14. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zeidan, R., WIdO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Stand: 04.2016. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 23.08.2016]. 2016.
15. Accord Healthcare. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_Cisplatin_Accord_MR_13.04.2015.pdf [Zugriff: 08.02.2017]. 2015.
16. Schiller , J. H., Harrington , D., Belani , C. P., Langer , C., Sandler , A. et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 2002; 346(2): 92-98.
17. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 4 des Gesetzes vom 6. März 2017 (BGBl. I S. 403) geändert worden ist [online]. Stand: 06.03.2017. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Zugriff: 25.03.2017]. 2017.

18. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband e.V. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 [online]. Stand: 20.06.2013. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf [Zugriff: 05.08.2016]. 2013.
19. Lauer-Fischer. WEBAPO LAUER-Taxe zu Cisplatin Accord (100mg/100ml Infusionslösungskonzentrat), Cisplatin Accord (50mg/50ml Infusionslösungskonzentrat), Cisplatin Accord (10mg/10ml Infusionslösungskonzentrat), Carboplatin Accord (10mg/ml 600mg Infusionslösungskonzentrat), Carboplatin Accord (10mg/ml 450mg Infusionslösungskonzentrat), Docetaxel Accord (160mg/8ml Infusionslösungskonzentrat), Gemcitabin Venus (1.000mg Trockensubstanz), Gemcitabin Venus (200mg Trockensubstanz), Paclitaxel Haemato (6mg/300mg Infusionslösungskonzentrat), Paclitaxel Accord (6mg/ml 30mg/5ml Infusionslösungskonzentrat), Alimta (500mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates), Navin (10mg/ml 50mg Infusionslösungskonzentrat), Navirel (10mg 10mg/ml Infusionslösungskonzentrat), Zykadia (150mg Hartkapseln), Dexamethason ratiopharm (4 mg Tabletten), Diphenhydramin-Hevert (Ampullen), Ranitidin ratiopharm (50mg/5ml Injektionslösung), Isotonische Natriumchlorid-Lösung DEMO P (1.000ml Infusionslösung), Isotonische Natriumchlorid-Lösung DEMO P (500ml Infusionslösung), Mannitol (10% Infusionslösung), Vitamin B12 (1.000µg Inject Ampullen), Folverlan 0,4mg (Tabletten) [online]. Stand: 01.02.2017. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/webapo-infosystem/> [Zugriff: 08.02.2017]. 2017.
20. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft: Gültigkeit abgelaufen [online]. Stand: 02.2010. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0071_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf [Zugriff: 11.09.2015]. 2010.
21. Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein (KV). Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online]. URL: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf [Zugriff: 08.03.2017].
22. Venus Pharma. GEMCITABIN VENUS: Fachinformation [online]. Stand: 02.2014. URL: <https://www.compendium.ch/mpro/mnr/26368/html/de> [Zugriff: 08.02.2017]. 2014.
23. HAEMATO PHARM AG. Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 10.02.2017]. 2013.

24. Cancernova. Navin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.cancernova.de/> [Zugriff: 08.02.2017]. 2014.

25. Medac. Navirel® 10 mg/ml Konzentrat: Fachinformation [online]. Stand: 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 10.02.2017]. 2014.

26. TEVA GmbH. Gemcitabin-GRY® 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 20.10.2016]. 2015.

27. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Anlage 3 – Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. Stand: 01.2015. URL: www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf [Zugriff: 05.08.2016]. 2015.

28. Pfizer. Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

29. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 01/2017 [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff: 10.02.2017]. 2017.

30. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Gültig ab 10.2009 [online]. Stand: 09.2009. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf [Zugriff: 24.03.2017]. 2009.

31. ratiopharm GmbH. Dexamethason-ratiopharm® 4 mg / 8 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2017]. 2015.

32. Hevert. Diphenhydramin-Hevert: Fachinformation [online]. Stand: 11.2012. URL: <https://imedikament.de/diphenhydramin-hevert> [Zugriff: 08.02.2017]. 2012.

33. ratiopharm GmbH. Ranitidin-ratiopharm® 50 mg/5 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2014. URL: <http://www.ratiopharm.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=39780&g=->

[1&r=1894%2C1894&token=86cca06af1c7857438c4a82aa5d213726f819f3e](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021462s0211bl.pdf) [Zugriff: 23.08.2016]. 2014.

34. DEMO Pharmaceuticals. Isotonische Natriumchlorid-Lösung DEMO: Fachinformation [online]. Stand: 10.2016. URL: <http://www.demopharmagmbh.com/> [Zugriff: 26.03.2017]. 2016.

35. Serumwerk Bernburg. Mannitol-Infusionslösung 10 % :Fachinformation [online]. Stand: 09.2014. URL: http://www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiuy7vr2-vPAhXG7RQKHZD6BRIQFggjMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.serumwerk.com%2Fdownload%2Ffi_human%2FOsmotherapie%2FGI_Mannitol%252010_122007_1%2520MB.pdf&usg=AFQjCNEZ_Nz9j_OVKLptW85uH9NkW1Seng&bvm=bv.136499718,bs.1,d.bGg [Zugriff: 08.02.2017]. 2014.

36. Mibe. Vitamin B12 1000 µg inject JENAPHARM®: Fachinformation [online]. Stand: 06.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.02.2017]. 2014.

37. Verla Pharm Arzneimittel. Folverlan® 0,4 mg: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.verla.de/> [Zugriff: 08.02.2017]. 2013.

38. Food and Drug Administration (FDA). ALIMTA®: HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [online]. Stand: 09.2008. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021462s0211bl.pdf [Zugriff: 25.03.2016]. 2008.

39. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl 5): v1-v27.

40. Bezjak, A., Temin, S., Franklin, G., Giaccone, G., Govindan, R. et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(18): 2100-2105.

41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 11.2016. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nslc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.

42. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 5.2017. © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. [online]. Stand: 03.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 26.04.2017]. 2017.

43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Pathway: Treating non-small-cell lung cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer> [Zugriff: 07.03.2017]. 2017.

44. Garcia-Campelo, R., Bernabe, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clinical and Translational Oncology* 2015; 17(12): 1020-9.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bzw. der Fachinformation zu Alecensa entnommen. [1, 2] Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Diagnostik

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

Dosierung

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

Dauer der Behandlung

Eine Behandlung mit Alecensa soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.

Verspätete oder versäumte Dosen

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

Dosisanpassungen

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

Hinweise zur Dosisanpassung werden in Tabelle 3-55 und Tabelle 3-56 gegeben.

Tabelle 3-55: Dosisreduktionsschema

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

Tabelle 3-56: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)

CTCAE Grad	Behandlung mit Alecensa
ILD/Pneumonitis jeglicher Schweregrade	Die Behandlung mit Alecensa umgehend unterbrechen und dauerhaft abbrechen, wenn keine anderen potenziellen Ursachen für die ILD/Pneumonitis identifiziert werden konnten.
ALT- oder AST-Erhöhung Grad ≥ 3 ($> 5 \times$ ULN) mit Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$ ULN	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder Grad ≤ 1 ($\leq 3 \times$ ULN), dann Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis ^b
ALT- oder AST-Erhöhung von Grad ≥ 2 ($> 3 \times$ ULN) mit Gesamtbilirubin-Erhöhung $> 2 \times$ ULN ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse	Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen.
Bradykardie ^a Grad 2 oder Grad 3 (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, medizinische Intervention indiziert)	<p>Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder bis zum Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen mit Bradykardie in Verbindung stehen sowie begleitende blutdrucksenkende Arzneimittel überprüfen.</p> <p>Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm.</p> <p>Wenn kein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert wurde oder die Anwendung eines gleichzeitig angewendeten mitverursachenden Arzneimittels nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis^b nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm.</p>
Bradykardie ^a Grad 4 (lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert)	<p>Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen, wenn kein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert wurde.</p> <p>Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis^b nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm, mit regelmäßiger Überwachung, wie klinisch indiziert.</p> <p>Bei Wiederauftreten Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen.</p>

CTCAE Grad	Behandlung mit Alecensa
Erhöhung der CPK > 5 x ULN	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder $\leq 2,5$ x ULN, danach die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.
Erhöhung der CPK > 10 x ULN oder eine erneute Erhöhung der CPK > 5 x ULN	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder $\leq 2,5$ x ULN, danach mit der reduzierten Dosis gemäß Tabelle 1 fortsetzen.
ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CPK = Kreatin-Phosphokinase; CTCAE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = interstitielle Lungenerkrankung; ULN = oberer Normalwert ^a Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute (bpm). ^b siehe Tabelle 1 der Fachinformation. [1] Diese Angaben sind entsprechend in Tabelle 3-55 dargestellt.	

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Alecensa bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

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

Extrem hohes Körpergewicht (> 130 kg)

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

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

Hepatotoxizität

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei Patienten Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) um mehr als 5 x ULN, genauso wie Erhöhungen des Bilirubins um mehr als 3 x ULN auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Mehrzahl dieser Ereignisse (76 % der Patienten mit Erhöhung der hepatischen Aminotransferase und 60 % der Patienten mit Erhöhung des Bilirubins) traten während der ersten 3 Behandlungsmonate auf. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) wurde bei zwei Patienten mit AST/ALT-Erhöhungen von Grad 3 - 4 eine arzneimittelbedingte Leberschädigung mittels Leberbiopsie festgestellt. Gleichzeitige Erhöhungen der ALT oder AST höher oder gleich 3 x ULN und Gesamtbilirubin höher oder gleich 2 x ULN mit einem normalen Wert der alkalischen Phosphatase traten bei einem Patienten in den klinischen Studien zu Alecensa auf.

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

Schwere Myalgie und Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK)

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei 31 % der Patienten Myalgien oder Schmerzen der Skelettmuskulatur auf. Die Häufigkeit der Myalgien/Schmerzen der Skelettmuskulatur von Grad 3 betrug 1,2 %. Dosisanpassungen aufgrund von Myalgien/Schmerzen der Skelettmuskulatur waren bei 0,8 % der Patienten erforderlich.

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei 46 % von 219 Patienten, bei denen CPK-Laborwerte vorlagen, Erhöhungen der CPK auf. Die Inzidenz der CPK-Erhöhungen von Grad 3 betrug 5,0 %. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung einer CPK-Erhöhung von Grad 3 lag bei 14 Tagen. Dosisanpassungen aufgrund von CPK-Erhöhungen waren bei 4,0 % der Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Bradykardie

Unter Behandlung mit Alecensa kann eine symptomatische Bradykardie auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Herzfrequenz und der Blutdruck sind, wie klinisch indiziert, zu überwachen. Bei Auftreten einer asymptomatischen Bradykardie ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Wenn bei Patienten eine symptomatische Bradykardie oder lebensbedrohliche Ereignisse auftreten, müssen gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie verursachen, sowie anti-hypertensive Arzneimittel, überprüft werden und die Behandlung mit Alecensa muss, wie in Tabelle 3-56 beschrieben, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation, „P-gp-Substrate“ und „BCRP-Substrate“).

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht wurde unter Anwendung von Alecensa berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind anzuweisen, während der Anwendung und noch mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung längere Sonnenexpositionen zu vermeiden. Die Patienten sind ebenfalls dazu anzuhalten, eine Sonnencreme mit UVA / UVB-Breitspektrum-Lichtschutzfaktor sowie einen Lippenschutz (Lichtschutzfaktor ≥ 50) zu verwenden, um sich gegen einen möglichen Sonnenbrand zu schützen.

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Lactoseintoleranz

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

Natriumgehalt

Die empfohlene Tagesdosis (1.200 mg) von Alecensa enthält 2,1 mmol (oder 48 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Alectinib

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

CYP3A-Induktoren

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

Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

CYP3A-Inhibitoren

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

Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen

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

Wirkung von Transportern auf die Verfügbarkeit von Alectinib

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

Wirkungen von Alectinib auf andere Arzneimittel

P-gp-Substrate

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

BCRP-Substrate

Alectinib und M4 sind *in vitro* Inhibitoren des Effluxtransporters Brustkrebs-Resistenz-Protein (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Deswegen können Alectinib und M4 das Potenzial besitzen, die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewandeter Substrate von BCRP-Transportern zu erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und BCRP-Substraten (z.B. Methotrexat, Mitoxantron, Topotecan und Lapatinib) wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

CYP-Substrate

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

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

Das Risiko einer Induktion von CYP2B6 und PXR-regulierten Enzymen, abgesehen von CYP3A4, kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewandeter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

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

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen 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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). [2]

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

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

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Annex IV sowie Annex IIE entnommen. [2]

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Annex II E:**SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

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

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib bei der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem NSCLC soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den klinischen Studienbericht der Phase III Studie ALEX einreichen, die Alectinib gegen Crizotinib in der Behandlung therapie-naiver Patienten mit ALK-positivem NSCLC vergleicht.	30. April 2018

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen 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.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht wurden, sind Tabelle 3-57 dargestellt. [1-4]

Tabelle 3-57: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
Wichtige identifizierte Risiken		
Interstitielle Pneumonie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Die Reduktion der Schwere einer arzneimittelinduzierten Pneumonitis/interstitiellen Lungenerkrankung durch Information der Patienten über Zeichen und Symptome und Information der Ärzte über ILD sowie durch angemessene Monitorierungs- und Dosismodifikationshinweise in der Produktinformation, die zu einer frühen Diagnose und Unterbrechung der Behandlung führen können.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassung)</p> <p><u>ILD/Pneumonitis jeglicher Schweregrade:</u></p> <p>Die Behandlung mit Alecensa umgehend unterbrechen und dauerhaft abbrechen, wenn keine anderen potenziellen Ursachen für die ILD/Pneumonitis identifiziert werden konnten.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p><u>Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis:</u></p> <p>Fälle von ILD/Pneumonitis wurden in klinischen Studien mit Alecensa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hinweisen, zu überwachen. Die Behandlung mit Alecensa ist bei Patienten, bei denen eine ILD/Pneumonitis diagnostiziert wurde, umgehend zu unterbrechen und dauerhaft abbrechen, wenn keine anderen, möglichen Ursachen für die ILD/Pneumonitis identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis:</u></p> <p>Fälle von schwerer ILD/Pneumonitis traten bei Patienten auf, die mit Alecensa behandelt wurden. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) trat bei 1 von 253 mit Alecensa behandelten Patienten (0,4 %) eine ILD von Grad 3 auf. Dieses Ereignis führte zum Absetzen der Behandlung mit Alecensa. Es gab keine tödlichen Fälle von ILD. Die Patienten sind auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hinweisen, zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>
Hepato-toxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Die Reduktion der Inzidenz von Hepatotoxizität durch Information der Patienten über Zeichen und Symptome und Information der Ärzte über Hepatotoxizität sowie durch angemessene Monitorierungs- und Dosismodifikationshinweise in der Produktinformation.</p> <p>Fachinformation</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
		<p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassung)</p> <p><u>ALT- oder AST-Erhöhung Grad > 3 (> 5 x ULN) mit Gesamtbilirubin ≤ 2 x ULN:</u></p> <p>Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder Grad ≤ 1 (≤ 3 x ULN), dann Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 1).</p> <p><u>ALT- oder AST-Erhöhung von Grad ≥ 2 (> 3 x ULN) mit Gesamtbilirubin-Erhöhung > 2 x ULN ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse:</u></p> <p>Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p><u>Hepatotoxizität:</u></p> <p>In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei Patienten Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) um mehr als 5 x ULN, genauso wie Erhöhungen des Bilirubins um mehr als 3 x ULN auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl dieser Ereignisse (76 % der Patienten mit Erhöhung der hepatischen Aminotransferase und 60 % der Patienten mit Erhöhung des Bilirubins) traten während der ersten 3 Behandlungsmonate auf. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) wurde bei zwei Patienten mit AST/ALT-Erhöhungen von Grad 3 - 4 eine arzneimittelbedingte Leberschädigung mittels Leberbiopsie festgestellt. Gleichzeitige Erhöhungen der ALT oder AST höher oder gleich 3 x ULN und Gesamtbilirubin höher oder gleich 2 x ULN mit einem normalen Wert der alkalischen Phosphatase traten bei einem Patienten in den klinischen Studien zu Alecensa auf.</p> <p>Die Leberfunktion, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollte vor Behandlungsbeginn und dann alle 2 Wochen während der ersten 3 Behandlungsmonate überwacht werden. Danach sollten in regelmäßigen Abständen Kontrollen erfolgen, da die Ereignisse auch nach 3 Monaten auftreten können. Bei Patienten, die Erhöhungen der Aminotransferasen oder des Bilirubins entwickeln, sind häufigere Kontrollen durchzuführen. Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Alecensa zu unterbrechen und mit reduzierter Dosis wieder aufzunehmen oder dauerhaft abzubrechen, wie in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Hepatotoxizität:</u></p> <p>In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) wurde bei zwei Patienten mit erhöhten AST/ALT-Spiegeln von Grad 3 - 4 eine arzneimittelbedingte Leberschädigung mittels Leberbiopsie festgestellt. Einer dieser Fälle führte zum Absetzen der Behandlung mit Alecensa. Erhöhte AST- und ALT-Spiegel (16 % bzw. 14 %) wurden bei Patienten, die im Rahmen der zulassungsrelevanten klinischen Studien der</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
		<p>Phase II (NP28761, NP28673) mit Alecensa behandelt wurden, als Nebenwirkungen berichtet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Ereignisse von Grad ≥ 3 wurden bei 2,8 % bzw. 3,2 % der Patienten berichtet. Die Ereignisse traten generell während der ersten 3 Behandlungsmonate auf, waren in der Regel vorübergehend und bildeten sich nach zeitweiliger Unterbrechung der Behandlung mit Alecensa (berichtet bei 1,2 % bzw. 3,2 % der Patienten) oder einer Dosisreduktion (1,6 % bzw. 0,8 %) zurück. Bei 1,2 % bzw. 1,6 % der Patienten führten AST- oder ALT-Erhöhungen zu einem Abbruch der Behandlung mit Alecensa.</p> <p>In den zulassungsrelevanten Studien der Phase II (NP28761, NP28673) wurden bei 17 % der mit Alecensa behandelten Patienten erhöhte Bilirubinwerte als Nebenwirkung berichtet. Die Mehrzahl der Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Ereignisse von Grad 3 wurden bei 3,2 % der Patienten berichtet. Die Ereignisse traten generell während der ersten 3 Behandlungsmonate auf, waren in der Regel vorübergehend und bildeten sich nach zeitweiliger Unterbrechung der Behandlung mit Alecensa (bei 4,7 % der Patienten) oder einer Dosisreduktion (2,8 %) zurück. Bei 4 Patienten (1,6 %) führten Erhöhungen der Bilirubinwerte zu einem Abbruch der Behandlung mit Alecensa.</p> <p>Gleichzeitige Erhöhungen der ALT oder AST höher oder gleich 3 x ULN und des Gesamtbilirubins höher oder gleich 2 x ULN bei normaler alkalischer Phosphatase traten bei einem Patienten (0,2 %), der im Rahmen einer klinischen Studie mit Alecensa behandelt wurde, auf.</p> <p>Die Leberfunktion der Patienten, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollte wie in Abschnitt 4.4 beschrieben überwacht und das Vorgehen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen befolgt werden.</p>
Photosensibilität (gemäß Fachinformation: Lichtempfindlichkeit)	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Die Reduktion von Inzidenz und Schwere der Photosensibilität, indem Patienten in der Produktinformation Hinweise zum Schutz gegen einen möglichen Sonnenbrand gegeben und Ärzte über Photosensibilität informiert werden.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p><u>Lichtempfindlichkeit:</u></p> <p>Lichtempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht wurde unter Anwendung von Alecensa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind anzuweisen, während der Anwendung und noch mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung längere Sonnenexpositionen zu vermeiden. Die Patienten sind ebenfalls dazu anzuhalten, eine Sonnencreme mit UVA/UVB-Breitspektrum-Lichtschutzfaktor sowie einen Lippschutz (Lichtschutzfaktor ≥ 50) zu verwenden, um sich gegen einen möglichen Sonnenbrand zu schützen.</p>
Bradykardie	Routinemäßige Pharmako-	RMP

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
	vigilanz	<p>Die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine klinische Symptomatologie aufgrund einer schweren Bradykardie, indem in der Produktinformation angemessene Informationen zur Verfügung gestellt werden, die zu einer frühzeitigen Diagnose und - bei einer symptomatischen Bradykardie - zu einer Unterbrechung der Behandlung führen.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassung)</p> <p><u>Bradykardie^a Grad 2 oder Grad 3 (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, medizinische Intervention indiziert):</u></p> <p>Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder bis zum Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen mit Bradykardie in Verbindung stehen sowie begleitende blutdrucksenkende Arzneimittel überprüfen.</p> <p>Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm. Wenn kein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert wurde oder die Anwendung eines gleichzeitig angewendeten mitverursachenden Arzneimittels nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 1) nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm.</p> <p><u>Bradykardie^a Grad 4 (lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert):</u></p> <p>Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen, wenn kein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert wurde.</p> <p>Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 1) nach Besserung der Bradykardie auf Grad ≤ 1 (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf ≥ 60 bpm, mit regelmäßiger Überwachung, wie klinisch indiziert.</p> <p>Bei Wiederauftreten Behandlung mit Alecensa dauerhaft abbrechen.</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p><u>Bradykardie:</u></p> <p>Unter Behandlung mit Alecensa kann eine symptomatische</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
		<p>Bradykardie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Herzfrequenz und der Blutdruck sind, wie klinisch indiziert, zu überwachen. Bei Auftreten einer asymptotischen Bradykardie ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Wenn bei Patienten eine symptomatische Bradykardie oder lebensbedrohliche Ereignisse auftreten, müssen gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie verursachen, sowie antihypertensive Arzneimittel, überprüft werden und die Behandlung mit Alecensa muss, wie in Tabelle 2 beschrieben, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5, „P-gp-Substrate“ und „BCRP-Substrate“).</p> <p>Abschnitt 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</p> <p>Alecensa hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen geboten, da bei Patienten während der Anwendung von Alecensa symptomatische Bradykardie (z.B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) oder Sehstörungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Bradykardie:</u></p> <p>Fälle von Bradykardie (7,9 %) von Grad 1 oder 2 wurden bei Patienten berichtet, die in den zulassungsrelevanten Studien der Phase II (NP28761, NP28673) mit Alecensa behandelt wurden. 44 von 221 behandelten Patienten (20 %) hatten nach Einnahme von Alecensa eine Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute. Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickeln, sollten wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 empfohlen behandelt werden. Kein Fall von Bradykardie führte zum Absetzen der Behandlung mit Alecensa.</p>
Schwere Myalgie und Kreatin-Phosphokinase (CPK)-Erhöhung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Die Reduktion der Inzidenz von schwerer Myalgie und CPK-Erhöhungen, indem Patienten über Zeichen und Symptome und Ärzte über schwere Myalgie und CPK-Erhöhungen informiert werden sowie durch angemessene Hinweise zur Monitorierung und Dosismodifikation in der Produktinformation.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassung)</p> <p><u>Erhöhung der CPK > 5 x ULN:</u></p> <p>Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder $\leq 2,5$ x ULN, danach die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.</p> <p><u>Erhöhung der CPK > 10 x ULN oder eine erneute Erhöhung der CPK > 5 x ULN:</u></p> <p>Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder $\leq 2,5$ x ULN, danach mit der reduzierten Dosis gemäß Tabelle 1 fortsetzen.</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
		<p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p><u>Schwere Myalgie und Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK):</u></p> <p>In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei 31 % der Patienten Myalgien oder Schmerzen der Skelettmuskulatur auf. Die Häufigkeit der Myalgien/Schmerzen der Skelettmuskulatur von Grad 3 betrug 1,2 %. Dosisanpassungen aufgrund von Myalgien/Schmerzen der Skelettmuskulatur waren bei 0,8 % der Patienten erforderlich.</p> <p>In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten bei 46 % von 219 Patienten, bei denen CPK-Laborwerte vorlagen, Erhöhungen der CPK auf. Die Inzidenz der CPK-Erhöhungen von Grad 3 betrug 5,0 %. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung einer CPK-Erhöhung von Grad 3 lag bei 14 Tagen. Dosisanpassungen aufgrund von CPK-Erhöhungen waren bei 4,0 % der Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Patienten sollten angewiesen werden, über unerklärliche Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit oder Schwächegefühl zu berichten. Im ersten Behandlungsmonat sind CPK-Spiegel alle 2 Wochen zu bestimmen, bei Patienten mit Symptomen wie klinisch indiziert. Basierend auf dem Schweregrad der CPK-Erhöhung ist die Behandlung mit Alecensa zu unterbrechen und danach wieder mit der ursprünglichen oder mit reduzierter Dosis aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p><u>Schwere Myalgie und Erhöhungen der CPK</u></p> <p>Fälle von Myalgie (31 %), einschließlich Myalgie Ereignisse (25 %) sowie muskuloskeletale Schmerzen (7,5 %) wurden bei Patienten berichtet, die in den zulassungsrelevanten Studien der Phase II (NP28761, NP28673) mit Alecensa behandelt wurden. Die Mehrzahl der Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Bei 3 Patienten (1,2 %) traten Ereignisse von Grad 3 auf. Eine Dosisanpassung der Behandlung mit Alecensa aufgrund dieser unerwünschten Ereignisse war nur bei 2 Patienten (0,8 %) erforderlich. Die Behandlung mit Alecensa wurde bei keinem dieser Ereignisse von Myalgie abgesetzt. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien der Phase II (NP28761, NP28673) zu Alecensa traten Erhöhungen der CPK bei 46 % von 219 Patienten, bei denen CPK-Laborwerte vorlagen, auf. Die Inzidenz der CPK-Erhöhungen von Grad 3 betrug 5,0 %. Die mediane Zeit einer CPK-Erhöhung von Grad 3 lag bei 14 Tagen. Dosisanpassungen aufgrund von CPK-Erhöhungen waren bei 4,0 % der Patienten erforderlich, ein Absetzen der Behandlung mit Alecensa wegen einer CPK-Erhöhung trat nicht auf.</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryo-fetale Toxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Die Reduktion der Inzidenz von embryo-fetaler Toxizität, indem</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
		<p>Patienten und Ärzte über das Potential für eine embryo-fetale Toxizität und über die angemessenen Verhütungsmethoden in der Produktinformation informiert werden.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter:</u></p> <p>Alecensa kann bei Gabe an Schwangere den Fetus schädigen. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Alecensa und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).</p> <p>Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung:</u></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Alecensa eine Schwangerschaft zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die Alecensa erhalten, müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.</p> <p><u>Schwangerschaft:</u></p> <p>Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Alecensa bei Schwangeren. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Alecensa bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Patientinnen, die während der Anwendung oder bis zu 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa schwanger werden, müssen ihren Arzt kontaktieren und auf die potenzielle Schädigung des Fetus hingewiesen werden.</p> <p><u>Stillzeit:</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Alectinib und seine Metabolite in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Alecensa sollte nicht gestillt werden.</p> <p><u>Fertilität:</u></p> <p>Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt, um die Auswirkung von Alecensa zu untersuchen. In allgemeinen Toxizitätsstudien wurden keine Nebenwirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit)</p> <p><u>Fertilitätsstörung:</u></p> <p>Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren zur Bewertung der Auswirkung von Alecensa durchgeführt. In allgemeinen Toxizitätsstudien wurden jedoch keine unerwünschten Veränderungen an den männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen beobachtet. Diese Studien wurden an Ratten und Affen bei Dosierun-</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
		<p>gen durchgeführt, die dem 2,6- bzw. 0,5-Fachen oder mehr der humanen Exposition entsprachen, berechnet anhand der AUC bei der empfohlenen Dosierung von 600 mg zweimal täglich.</p> <p><u>Teratogenität:</u></p> <p>Alectinib führte zu embryo-fötaler Toxizität bei trächtigen Ratten und Kaninchen. Bei trächtigen Ratten führte Alectinib bei der 4,5-fach höheren humantherapeutischen Exposition (AUC) zu embryo-fötalem Abort und bei der 2,7-fach höheren humantherapeutischen Exposition (AUC) zu kleinen Feten mit verzögerter Ossifikation und leichten Organfehlbildungen. Bei trächtigen Kaninchen führte Alectinib beim 2,9-Fachen der humantherapeutischen Expositionen (AUC) bei der empfohlenen Dosierung zu embryo-fötalem Abort, zu kleinen Feten und zu einer erhöhten Inzidenz skelettaler Veränderungen.</p>
Fehlende Informationen		
Langzeit-sicherheit	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Es gibt derzeit keinen Bedarf für spezifische Risikominimierungsmaßnahmen, die auf Patienten ausgerichtet sind, die sich einer Langzeit-Behandlung unterziehen.</p> <p>Die Langzeitanwendung von Alectinib wird im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz monitoriert.</p>
Behandlung von stillenden Frauen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine Exposition des Säuglings mit Alectinib.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</p> <p><u>Stillzeit:</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Alectinib und seine Metabolite in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Alecensa sollte nicht gestillt werden.</p>
Behandlung von Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz Studie NP29783 zu Leberfunktionsstörungen	<p>RMP</p> <p>Die Reduktion des Potentials für ein erhöhtes Risiko für Expositions-bezogene unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge der Anwendung von Alectinib bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung, indem in der Produktinformation über die Tatsache informiert wird, dass Alectinib bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden ist.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.2 (Art und Dauer der Anwendung, spezielle Patientengruppen)</p> <p><u>Leberfunktionsstörung:</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit mitt-</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
		<p>lerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Alecensa bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften; Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen)</p> <p><u>Leberfunktionsstörung:</u></p> <p>Da die Elimination von Alectinib hauptsächlich über den Metabolismus in der Leber stattfindet, kann eine Leberfunktionsstörung die Plasmakonzentrationen von Alectinib und/oder seinem Hauptmetaboliten M4 erhöhen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse waren die Expositionen mit Alectinib und M4 bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung vergleichbar mit denen bei normaler Leberfunktion.</p> <p>Die Pharmakokinetik von Alectinib und M4 wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.</p>
Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>RMP</p> <p>Die Reduktion des Potentials für ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge der Anwendung von Alectinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, indem in der Produktinformation über die Tatsache informiert wird, dass Alectinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht worden ist.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.2 (Art und Dauer der Anwendung, spezielle Patientengruppen)</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung:</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Da jedoch die Elimination von Alectinib über die Nieren vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften; Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen)</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung:</u></p> <p>Vernachlässigbare Mengen von Alectinib und seinem aktiven Metaboliten M4 werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden (< 0,2 % der Dosis). Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse waren die Expositionen mit Alectinib und M4 bei Patienten mit leichter und mittlerer Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit denen von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Pharmakokinetik von Alectinib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.</p>
Quelle [1, 3]		

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen 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.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Alectinib ergeben sich 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.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: European Public Assessment Report (EPAR), EPAR Product Information (deutsch), Risk-Management-Plan (EU-RMP) und die Fachinformation von Alectinib. [1-4]

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Alecensa®: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Alectinib: EPAR Product Information [online]. Stand: 11.04.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf [Zugriff: 26.04.2017]. 2017.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Alectinib: EU RMP V.1.3 - Risk-management plan to the European Medicines Agency. Stand: 12.01.2017. 2017.
4. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Alecensa: EPAR Public assessment report [online]. Stand: 15.12.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf [Zugriff: 27.04.2017]. 2016.