

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 3 A**

*Erstlinienbehandlung des ALK-positiven,  
fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten.*

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

Stand: 21.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	25
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	35
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	44
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	55
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	63
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	79
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	82
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	83
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	85
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	103
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	103
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	106
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	107
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	110
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	113
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	114
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	115
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	117
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	119
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	119
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	129
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	129
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	130
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	139
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	140
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	140

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zulassungsstatus der in Frage kommenden Präparate (Stand 09.2017) .....	13
Tabelle 3-2: Bisher durchgeführte Nutzenbewertungen (Stand 10.2017).....	18
Tabelle 3-3: Datenquellen der Leitliniensuche .....	26
Tabelle 3-4: Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
Tabelle 3-5: Ergebnisse der Suchen vom 21., 24., 25.10 und 11.11.2016.....	28
Tabelle 3-6: Beschreibung der MEDLINE-Suche nach Leitlinien vom 25.10.2016.....	31
Tabelle 3-7: Übersicht der identifizierten Leitlinien / Publikationen .....	32
Tabelle 3-8: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen.....	49
Tabelle 3-9: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC .....	51
Tabelle 3-10: Allgemeinzustand nach ECOG/WHO-Performance-Status [69].....	52
Tabelle 3-11: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10 C33–C34 für die Jahre 2011 – 2013 [85].....	63
Tabelle 3-12: 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] .....	64
Tabelle 3-13: Beobachtetes und relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998 – 2015 (N = 13.514) [86].....	67
Tabelle 3-14: Unsicherheitsspanne der Größe der Alectinib-Zielpopulation .....	75
Tabelle 3-15: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Alectinib-Zielpopulation .	76
Tabelle 3-16: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2009 – 2015.....	77
Tabelle 3-17: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016 – 2022.....	78
Tabelle 3-18: Geschätzte Entwicklung der Alectinib-Zielpopulation für die Jahre 2017-2022.....	79
Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	80
Tabelle 3-20: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Alectinib in Frage kommen, Prognose für 2017 .....	81
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	82
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	104
Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	105
Tabelle 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	106
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	108

Tabelle 3-26: Alecensa® 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform.....	109
Tabelle 3-27: Crizotinib 250 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform .....	109
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	110
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	111
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	112
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	113
Tabelle 3-32: Dosisreduktionsschema .....	120
Tabelle 3-33: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation) .....	121
Tabelle 3-34: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans [3].....	130

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach UICC. Datenbankstand: 16.08.2017. [86].....	53
Abbildung 3-2: 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].....	65
Abbildung 3-3: 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].....	66
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (UICC IIIb/IV nach UICC7 [3, 4, 79, 80]) .....	69

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erstlinienbehandlung
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 <sub>inf</sub>	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
CCA	Cancer Council Australia
CCO	Cancer Care Ontario
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C <sub>max</sub>	Concentratio maxima (maximale Plasmakonzentration)
CPK	Creatin-Phosphokinase
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
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 (europäische Arzneimittelagentur)
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-Like 4
EPAR	European Public Assessment Report
EPAR-PI	EPAR – Product information
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister
G-I-N	Guidelines International Network
GKR	Gemeinsames Krebsregister (der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Grade of recommendation (Empfehlungsgrad)
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ILD	Interstitial lung disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
INKL	Integraal Kankercentrum Nederland
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
KRAS	Kirsten rat sarcoma
L858R	Punktmutation Leucin anstelle von Arginin an Position 858 (des EGFR-Gens)
LoE	Level of evidence (Evidenzgrad)
M	Metastasen
MeSH-Term	Medical Subject Headings Term
MET	Mesenchymal-epithelial transition-tyrosinkinase
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nodi (Lymphknotenmetastasen)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PASS	Post Authorization Safety Study
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PET-CT	Positronenemissionstomographie mit Computertomographie
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Potentia hydrogenii (Wasserstoffionenaktivität)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PS	Performance Status
pTNM	Pathologische Tumor-Nodi-Metastasen-Klassifizierung
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
RET	Rearranged during transfection



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
SCA	Saskatchewan Cancer Agency
SCLC	Small cell lung cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
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
T790M	Punktmutation Threonin anstelle von Methionin an Position 790 (des EGFR-Gens)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Nodi, Metastasen
TPS	Tumor proportion score (Expressionsrate)
TRM	Tumorregister München
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
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
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<sup>®</sup> wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.“ [1]

Aus Sicht von Roche ergibt sich anhand der in Kapitel 5, § 6 (3) 2. Absatz der Verfahrensordnung genannten Kriterien Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 27.07.2017 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2017-8-093). [2]

Vom G-BA wurde die ZVT auf Basis des geplanten Anwendungsgebietes wie folgt bestimmt:

„Für Alectinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Crizotinib“

*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.*

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird anhand der Kriterien nochmals 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 die folgenden Substanzen (Chemotherapien, monoklonale Antikörper sowie Proteinkinaseinhibitoren) zugelassen (Stand 09/2017): Afatinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Trametinib, 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). [3-29]

Tabelle 3-1: Zulassungsstatus der in Frage kommenden Präparate (Stand 09.2017)

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
<b>Chemotherapien</b>		
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)“ [29]
Cisplatin	Cisplatin medac®	„Fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome“ [28]
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.“ [4]
Etoposid	Etopophos®	„Etopophos ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: ... Palliative Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %); ...“ [5]
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.“ [6]
Ifosfamid	Holoxan®	„Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom. Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.“ [7]
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.“ [8]
Nab-Paclitaxel	Abraxane	„Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.“ [27]
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.“ [9]

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Pemetrexed	Alimta®	<p>„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.</p> <p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.</p> <p>ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.“ [10]</p>
Vindesin	Eldisine®	„Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB oder IV).“ [11]
Vinorelbin	Navelbine®	„Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).“ [12]
<b>Proteinkinase-Inhibitoren</b>		
Afatinib	Giotrif®	<p>„GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)- Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, non small cell lung cancer) mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li> <li>• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).“ [13]</li> </ul>
Ceritinib	Zykadia®	<p>„Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).</p> <p>Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.“ [14]</p>
Crizotinib	Xalkori®	<p>„XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische- Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ [15]</p>

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Dabrafenib	Tafinlar®	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“ [25]
Erlotinib	Tarceva®	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem 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 Abschnitt 5.1).“ [16]
Gefitinib	Iressa®	„IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).“ [17]
Nintedanib	Vargatef®	„Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.“ [18]
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).“ [19]
Trametinib	Mekinist®	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.“ [26]
<b>Antikörper</b>		
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



Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
		epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“ [20]
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.“ [21]
Nivolumab	Opdivo®	„Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.“[22]
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-positive 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.“ [23]
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.“ [24]

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kommen prinzipiell folgende Substanzen in Frage: Afatinib (bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen), Bevacizumab (zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie oder in Kombination mit Erlotinib bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen), 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), Cisplatin, Crizotinib (bei ALK-positiven oder ROS1-positiven Patienten), Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation), Docetaxel in Kombination mit Cisplatin, Erlotinib (bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen), Etoposid, Gefitinib (bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen), Gemcitabin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin, Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin (Einschränkung auf EGFR Expression), Osimertinib (bei Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR), Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin, Pembrolizumab (bei Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen), Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin, Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation), Vindesin und Vinorelbin.

Spezifisch für Patienten mit ALK-positivem, nicht vorbehandeltem NSCLC sind Crizotinib und Ceritinib in der Erstlinientherapie zugelassen.

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

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als Vergleichstherapie nicht in Frage.

**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 zur Therapie des nicht vorbehandelten fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt (Stand 10/2017, siehe Tabelle 3-2):

Tabelle 3-2: Bisher durchgeführte Nutzenbewertungen (Stand 10.2017)

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 (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed).  Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:  Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:  <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b></p> <p>b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:  <b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b></p> <p>c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:  <b>Hinweis für einen geringeren Nutzen</b></p> <p>2) <u>Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</u>  Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib <i>oder</i> Gemcitabin  <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b></p> <p>3) <u>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:</u>  Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib  <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [30]</b></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 (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).  Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:  Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:  <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</b></p> <p>b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:  <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b></p> <p>c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:  <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b></p> <p>2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u>  Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib</p>

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
		<p><i>oder</i></p> <p>alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p> <p><b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b></p> <p>3) <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie</u></p> <p>Gefitinib <i>oder</i> Erlotinib</p> <p><i>oder</i></p> <p>Docetaxel <i>oder</i> Pemetrexed</p> <p><b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b> [31]</p>
Ceritinib (Erstlinie)	Erwartet Mitte Januar 2018	-
Crizotinib (Erstlinie)	16.06.2016	<p>1) <u>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</u></p> <p>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</p> <p><i>oder</i></p> <p>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></p> <p>Alternativ zur Platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <p><b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</b> [32]</p>
Crizotinib (ROS1-positivem NSCLC)	16.03.2017	<p>1) <u>nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)</u></p> <p>- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <p>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</p> <p><i>oder</i></p> <p>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:</p> <p>alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin <i>oder</i> Vinorelbin</p> <p><b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b> [33]</p>

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
Dabrafenib	19.10.2017	<p><u>1) Patienten ohne Vorbehandlung:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</li> </ul> </li> <li><i>oder</i></li> <li>– 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 Arz-neimittel-Richtlinie)</li> <li><i>oder</i></li> <li>– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> </ul> <p>• Patienten mit ECOG-Performance-Status 2: – alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b></p> <p><u>2) Patienten mit Vorbehandlung:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist: – Docetaxel oder Pemetrexed</p> <p>b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist: – Best-Supportive-Care</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed: <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care: <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [34]</b></p>
Necitumumab	15.09.2016	<p><u>Patienten, die bislang keine Chemotherapie erhalten haben</u> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin <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: <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [35]</b></p>
Osimertinib	15.09.2016	<p><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</p>

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
		<p>(Vinorelbin <i>oder</i> Gemcitabin <i>oder</i> Docetaxel <i>oder</i> Paclitaxel <i>oder</i> Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p><i>oder</i></p> <p>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:</p> <p>Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin <i>oder</i> Vinorelbin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p><b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b> [36]</p>
Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf)	19.10.2017	<p>a) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt: 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)</p> <p><i>oder</i> gegebenenfalls</p> <p>Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <p><b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> [37]</p>
Pembrolizumab (Erstlinie)	03.08.2017	<p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> </ul> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin <i>oder</i> Vinorelbin</li> </ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p><b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</b> [38]</p>

Wirkstoff	Datum Beschluss G-BA	ZVT und Zusatznutzen seitens G-BA
Trametinib	19.10.2017	<p><u>1) Patienten ohne Vorbehandlung:</u>  Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</li> </ul> </li> <li><i>oder</i></li> <li>– 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 Arz-neimittel-Richtlinie)</li> <li><i>oder</i></li> <li>– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> </ul> <p>• Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</li> </ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:  <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b></p> <p><u>2) Patienten mit Vorbehandlung:</u>  Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Docetaxel oder Pemetrexed</li> </ul> </li> <li>b) Für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed nicht angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Best-Supportive-Care</li> </ul> </li> </ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:  <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care:  <b>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</b> [39]</p>

Die Nutzenbewertungen zu folgenden Arzneimitteln werden als nicht relevant für die Bestimmung der ZVT im geplanten Anwendungsgebiet von Alectinib betrachtet: Afatinib (Spezifität für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Erstlinientherapie), Crizotinib (spezifisch bei ROS-1-positiven Patienten), Dabrafenib (Einschränkung auf BRAF-V600-Mutationen), Necitumumab (Einschränkung auf EGFR-Expression), Osimertinib (Einschränkung auf positive T790M-Mutation des EGFR), Pembrolizumab (Ausschluss von ALK-positiven Patienten) und Trametinib (Einschränkung auf BRAF-V600-Mutationen).

Ceritinib ist eine neue Behandlungsoption in der Erstlinientherapie des ALK-positiven NSCLC. Es befindet sich derzeit in der Bewertung durch den G-BA und wird nicht als Option für die Bestimmung der ZVT angesehen.

Relevant für die Bestimmung der ZVT im geplanten Anwendungsgebiet von Alectinib (Erstlinientherapie ALK-positives NSCLC) ist somit ausschließlich Crizotinib. Der G-BA bescheinigte Crizotinib in der Erstlinientherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie.

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

Zur Feststellung des allgemein anerkannten aktuellen Standes der medizinischen Erkenntnisse für das geplante Anwendungsgebiet von Alectinib wurde eine systematische Recherche nach Behandlungsleitlinien durchgeführt. Die Recherche wurde auf den Zeitraum von 2011-2016 eingeschränkt, da mit Crizotinib im Jahr 2011 die erste zielgerichtete Therapie für das ALK-positive NSCLC von der FDA zugelassen wurde. Zuvor gab es keine Differenzierung der Behandlung für diesen molekulargenetischen Subtyp des NSCLC.

Es wurden insgesamt 16 Leitlinien bzw. relevante Dokumente identifiziert. Die ältesten Leitlinien enthalten noch keine Angaben zu ALK-spezifischen Therapien. [40-45] Andere Leitlinien machen spezifische Angaben zur Therapie von Patienten mit ALK-positivem NSCLC. [46-55] Allerdings beziehen sich manche dieser Empfehlungen 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. [46, 50, 52]

##### *ALK-spezifische Aussagen zur Erstlinientherapie*

Spezifische Aussagen zur Erstlinientherapie des ALK-positiven NSCLC finden sich in den Leitlinien folgender Institutionen: American Society of Clinical Oncology (ASCO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Saskatchewan Cancer Agency (SCA) und Spanish Society for Medical Oncology (SEOM). [47-49, 51, 53-55] Sie geben folgende Empfehlungen:

ASCO (2015): Crizotinib (evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate)

DGHO (2017): Crizotinib (LoE: k.A., GoR: k.A.)

ESMO (Guideline 2016): Crizotinib (LoE: I, GoR: A)

NCCN (2017): Alectinib (bevorzugt) oder Ceritinib oder Crizotinib [Kategorie 1]

NICE (Pathway 2017): Crizotinib

SCA (2015): ALK-Inhibitor



**SEOM (2015): Crizotinib (IA)**

Eine Aktualisierung der S3 Leitlinie ist für August 2017 geplant aber noch nicht erschienen. [56] Die letzte, nicht mehr aktuelle Version stammt aus dem Jahr 2010 und enthält dementsprechend nur ALK-unspezifische Aussagen. [57]

*ALK-unspezifische Aussagen zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC*

In allen Leitlinien, die eine Behandlung mit ALK-Inhibitoren noch nicht berücksichtigen bzw. diese in der Erstlinientherapie noch nicht berücksichtigen, wird für die Erstlinientherapie die platinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen, ggf. in Kombination mit Bevacizumab. Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist auch eine Monotherapie möglich. [40-46, 50, 52]

**Fazit:**

Spezifisch für Patienten mit ALK-positivem, nicht vorbehandeltem NSCLC sind Crizotinib und Ceritinib zugelassen. Der G-BA bescheinigte in seiner Nutzenbewertung Crizotinib in der Erstlinientherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Ceritinib befindet sich derzeit in der Bewertung durch den G-BA. Alle Leitlinien, in denen die Zulassung von Crizotinib in der Erstlinientherapie bereits berücksichtigt wird, empfehlen explizit die Behandlung mit Crizotinib. Die Leitlinie der SCA spricht sich allgemein für den Einsatz von ALK-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung aus. In der Gesamtschau der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (5. Kapitel § 6 (3) (VerfO)) ergibt sich aus Sicht von Roche daher Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

### **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 der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch des G-BA entnommen. [2]

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-positiv) lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC vor? Die Limitierung auf diesen Zeitraum erfolgte zur Sicherstellung der Aktualität der Leitlinien hinsichtlich des Stands des medizinischen Wissens und der Entwicklung bzw. Zulassung neuer therapeutischer, speziell zielgerichteter Optionen. Seit 2011 wird bei Behandlung des NSCLC nach dem molekulargenetischen Subtyp ALK-positiv differenziert.

#### **Datenquellen**

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

Tabelle 3-3: Datenquellen der Leitliniensuche

<b>Ziel</b>	Ziel ist die Ermittlung von Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem (ALK-positiv) NSCLC
<b>Internetseiten und Datenbanken Zeitraum: ab 2011</b>	<p><b>Leitliniendatenbanken:</b>  AWMF (<a href="http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html">http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html</a>)  G-I-N (Guidelines International Network) (<a href="http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library">http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library</a>)  NGC (National Guideline Clearinghouse) (<a href="http://www.guidelines.gov">www.guidelines.gov</a>)  SAGE directory  (<a href="http://www.cancerview.ca/treatmentandsupport/grcmain/grcsage/grcsagesearch/">http://www.cancerview.ca/treatmentandsupport/grcmain/grcsage/grcsagesearch/</a> )</p> <p><b>Literaturdatenbanken:</b>  MEDLINE</p> <p><b>Fachspezifische Internetseiten:</b>  American Society of Clinical Oncology (ASCO): <a href="http://www.asco.org">http://www.asco.org</a>  Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO): <a href="http://www.dgho.de">http://www.dgho.de</a>  Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG): <a href="http://www.krebsgesellschaft.de">http://www.krebsgesellschaft.de</a>  European Society for Medical Oncology (ESMO): <a href="http://www.esmo.org">http://www.esmo.org</a>  National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <a href="http://www.nccn.org/index.asp">http://www.nccn.org/index.asp</a>  National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>  Cancer Care Ontario (CCO): <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a>  Comprehensive Cancer Center the Netherlands (INKL): <a href="http://www.iknl.nl/">http://www.iknl.nl/</a>  Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a></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“) 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-positivem 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 (Erstlinientherapie). 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 geprüft. 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
<b>Leitliniendatenbanken</b>			
AWMF: <a href="http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html">http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html</a>	#1	\$19	*0
	#2	\$22	
	#3	\$29	
	#4	\$19	
G-I-N (Guidelines International Network) <sup>a</sup> : <a href="http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library">http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library</a>	#1 OR #2 OR #3 OR #4 #5 OR #6 OR #7 OR #8	\$2 \$90	*6 [40, 41, 43, 45, 47, 52]

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Verwendete Volltexte
NGC (National Guideline Clearinghouse): ( <a href="http://www.guidelines.gov">www.guidelines.gov</a> )	Suche im Menüpunkt Guidelines Summaries/ Clinical Specialty/ by MeSH Tag/Diseases (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)	\$59	*6 [40, 43, 45-47, 58]
SAGE directory (in treatment and support) <sup>b</sup> : <a href="http://www.cancerview.ca/cv/portal/Home?_afLoop=387066295644000&amp;_afWindowMode=0&amp;_adf.ctrl-state=149brli1uc_414">http://www.cancerview.ca/cv/portal/Home?_afLoop=387066295644000&amp;_afWindowMode=0&amp;_adf.ctrl-state=149brli1uc_414</a>	Unter dem Menüpunkt treatment and support: SAGE directory auswählen #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	\$44	*6 [42, 45-48, 55] <sup>c</sup>
<b>Literaturdatenbanken</b>			
MEDLINE: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	Siehe Tabelle 3-6	\$430	*11 [42-45, 47, 48, 51, 53, 59-61]
<b>Fachspezifische Internetseiten</b>			
American Society of Clinical Oncology (ASCO): <a href="http://www.asco.org/">http://www.asco.org/</a>	Suche unter dem Menüpunkt „practice and guidelines/quality and guidelines/guidelines/“ entsprechend der Suchmaske der Seite, Einschränkung auf <i>“Lung Cancer”</i>	\$7	*1 [47]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): <a href="http://www.dgho.de">http://www.dgho.de</a>	Suche unter dem Onkopedia Leitlinien, Einschränkung auf solide Tumore ( <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines</a> )	\$15	*1 [49]
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): <a href="http://www.krebsgesellschaft.de">http://www.krebsgesellschaft.de</a>	Suche unter deutsche Krebsgesellschaft/Leitlinienprogramm Onkologie/medizinische Leitlinien/Link zu <a href="http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/">http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien/</a>	\$19	*0
European Society for Medical Oncology (ESMO) : <a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a>	Suche unter dem Menüpunkt „guidelines“, Einschränkung auf <i>„Lung and Chest Tumors“</i>	\$11	*2 [50, 53]
Comprehensive Cancer Center the Netherlands (INKL): <a href="http://www.iknl.nl/">http://www.iknl.nl/</a>	Suche unter dem Menüpunkt „oncologische zorg/Richtlijnen/oncoline“ 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): <a href="http://www.nccn.org/index.asp">http://www.nccn.org/index.asp</a>	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 [48]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>	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 [45, 58-63]
Cancer Care Ontario (CCO): <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a>	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): <a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>	Suche unter dem Menüpunkt Guidelines/guidelines by topic/Cancer	\$24	*1 [40]
<p>a: Für die Suche bei Guidelines International Network wurde zusätzlich bei der Sprache auf Englisch 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 worden.

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

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

### 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: <a href="http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf</a> [Zugriff: 12.09.2017]. 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: August 2017 [online]. Stand: 08.2017. URL: <a href="http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer">http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer</a> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.
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: 04.2017. URL: <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html</a> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.
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.

Leitlinien-organisation	Titel der Leitlinie
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 Centre (KCE). 2013. KCE Reports 206. D/2013/10.273/56. [online]. Stand: 10.2013. URL: <a href="https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf">https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf</a> [Zugriff: 12.09.2017]. 2013.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 9.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 9.2017. © 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: 09.2017. URL: <a href="http://www.nccn.org/professionals/">http://www.nccn.org/professionals/</a> [Zugriff: 20.10.2017]. 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: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg121">https://www.nice.org.uk/guidance/cg121</a> [Zugriff: 12.09.2017]. 2011.  National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Pathway: Treating non-small-cell lung cancer [online]. Stand: 17.05.2017. URL: <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer">https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer</a> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.
SCA	Saskatchewan Cancer Agency (SCA). Provincial Non Small Cell Lung Cancer Treatment Guidelines [online]. Stand: 04.2015. URL: <a href="http://www.saskcancer.ca/Non%20Small%20Cell%20Lung%20CPGs%2004-2015">http://www.saskcancer.ca/Non%20Small%20Cell%20Lung%20CPGs%2004-2015</a> [Zugriff: 12.09.2017]. 2015.
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. Stand: 02.2014. URL: <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf</a> [Zugriff: 12.09.2017]. 2014.
SEOM	García-Campelo, R., Bernabé, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. Clin Transl Oncol 2015; 17(12): 1020-9.

Folgende Leitlinien wurden nach Volltext-Analyse ausgeschlossen:

**Bezjak 2015: Verletzt E1/E2 [64]**

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 [65]**

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 [66]**

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 [67]**

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: 12.09.2017]. 2014.

**Okawara 2013: Verletzt E1/E2 [68]**

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: 12.09.2017]. 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<sup>®</sup>: Fachinformation. Stand: 12.2017. 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-093 zu Alectinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms Stand: 11.08.2017. 2017.
3. TEVA. Carboplatin-GRY<sup>®</sup> 10 mg /ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 11.09.2017]. 2016.
4. Sanofi Genzyme. TAXOTERE<sup>®</sup> 20 mg/1 ml, TAXOTERE<sup>®</sup> 80 mg/4 ml, TAXOTERE<sup>®</sup> 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 05.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
5. Bristol-Myers Squibb (BMS). Etopophos<sup>®</sup> 100 mg/1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2015.
6. Lilly. Gemzar<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2015.
7. Baxter Oncology. Holoxan: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2015.
8. Medac. Mitomycin medac: Fachinformation [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2016.
9. Accord. Paclitaxel Accord<sup>®</sup> 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](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_PaclitaxelAccord_MR_2_9.04.2015.pdf) [Zugriff: 11.09.2017]. 2015.

10. Lilly. ALIMTA®: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
11. STADAPharm. ELDISINE®: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/eldisine.pdf> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
12. 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: 11.09.2017]. 2013.
13. Boehringer Ingelheim. GIOTRIF® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
14. Novartis Pharma. Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
15. Pfizer. Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
16. Roche. Tarceva®: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2016.
17. AstraZeneca. IRESSA® 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 03.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
18. Boehringer Ingelheim. Vargatef® 100 mg/150 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
19. AstraZeneca. TAGRISSO® 40 mg Filmtabletten / TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
20. Roche. Avastin®: Fachinformation [online]. Stand: 06.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
21. Lilly. Portrazza® 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 11.09.2017]. 2016.

22. Bristol-Myers Squibb (BMS). OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.

23. MSD. KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.

24. Lilly. Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 11.09.2017]. 2016.

25. Novartis Pharma. Tafinlar® 50 mg Hartkapseln / Tafinlar® 75 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.

26. Novartis Pharma. Mekinist® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 03.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.

27. Celgene. Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2016.

28. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2014.

29. 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: 12.09.2017]. 2016.

30. 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](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.

31. 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](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.

32. 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](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.

33. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2879/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261.pdf) [Zugriff: 29.05.2017]. 2017.

34. 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 – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 19.10.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3094/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib\\_D-285.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3094/2017-10-19_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-285.pdf) [Zugriff: 23.10.2017]. 2017.

35. 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](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.

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 – 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf) [Zugriff: 29.05.2017]. 2016.

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 – Osimertinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 19.10.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3092/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-282.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3092/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282.pdf) [Zugriff: 23.10.2017]. 2017.

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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 03.08.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_BAnz.pdf) [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.

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 – Trametinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 19.10.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3095/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Trametinib\\_D-284.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3095/2017-10-19_AM-RL-XII_Trametinib_D-284.pdf) [Zugriff: 23.10.2017]. 2017.

40. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. Stand: 02.2014. URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf> [Zugriff: 12.09.2017]. 2014.

41. Cancer Council Australia (CCA) Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia. Last modified: August 2017 [online]. Stand: 08.2017. URL: [http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung\\_cancer](http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer) [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. Clinical guideline CG121 [online]. Stand: 04.2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121> [Zugriff: 12.09.2017]. 2011.



46. 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: 12.09.2017]. 2013.

47. 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).

48. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 9.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 9.2017. © 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: 09.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 20.10.2017]. 2017.

49. 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: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.

50. 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.

51. García-Campelo, R., Bernabé, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(12): 1020-9.

52. 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](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf) [Zugriff: 12.09.2017]. 2013.

53. 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.

54. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer overview. NICE Pathways [online]. Stand: 31.10.2017. URL: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer> [Zugriff: 30.11.2017]. 2017.

55. Saskatchewan Cancer Agency (SCA). Provincial Non Small Cell Lung Cancer Treatment Guidelines [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.saskcancer.ca/Non%20Small%20Cell%20Lung%20CPGs%2004-2015> [Zugriff: 12.09.2017]. 2015.

56. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinien-Detailansicht -Angemeldetes Leitlinienvorhaben: Lungenkarzinom; Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge [online]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1l/020-007OL.html> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.

57. 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0071_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf) [Zugriff: 12.09.2017]. 2010.

58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 422 [online]. Stand: 12.2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta422> [Zugriff: 12.09.2017]. 2016.

59. 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> [Zugriff: 12.09.2017]. 2015.

60. 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: 12.09.2017]. 2016.

61. 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: 12.09.2017]. 2016.

62. 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> [Zugriff: 12.09.2017]. 2016.

63. 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: 12.09.2017]. 2016.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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: 12.09.2017]. 2014.

68. 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: 12.09.2017]. 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.*

#### Charakterisierung der Zielpopulation

Alectinib wird bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) angewendet. [1] Gemäß Anwendungsgebiet bezieht sich somit das vorliegende Dossier ausschließlich auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden und noch nicht systemisch vorbehandelt sind. [1]

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 %. [2] Die Entstehung des Lungenkarzinoms ist ein multifaktorieller Prozess, in dem genetische Disposition und bestimmte Expositionen wie z.B. Asbest, Quarz- und Nickelstäube oder ionisierende Strahlung, Abgase und Feinstaub als Risiko zur Pathogenese beitragen. [3] Der dominierende Risikofaktor bei der Entstehung des Lungenkarzinoms ist nach wie vor das Zigarettenrauchen. [3, 4]

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

Innerhalb der Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome 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 %. 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 pulmonalem Adenokarzinom 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 epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR, Epidermal growth factor receptor) 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. [11-13] 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, 14] Für die genannten molekularen Veränderungen gibt es bereits zielgerichtet wirkende Medikamente (ROS1) bzw. Medikamente, die sich in der klinischen Entwicklung befinden. [1, 4, 5, 9, 15-17]

Eine weitere krebsauslösende genetische Veränderung ist die Translokation des ALK-Gens. ALK-Translokationen wurden erstmals 1997 beim anaplastischen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom entdeckt. [18-20] Im Jahr 2007 wurde die Translokation des ALK-Gens auch beim NSCLC beschrieben. [21] Beim NSCLC weisen etwa 5 % aller Patienten ein aus einer Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf. [4, 22-29] Durch ALK-Translokationen induzierte Fusionen des ALK-Gens mit dem Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-Gen (EML4-Gen) fördern das Tumorstadium durch Anregung der Zellproliferation und Hemmung der Apoptose. [21, 30-35]

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. [34, 36, 37] Das Rauchverhalten hat keinen Einfluss auf die Inzidenz des ALK-positiven NSCLC. [34, 36, 38] Aus den Patientencharakteristika lassen sich umgekehrt jedoch keine Rückschlüsse auf das Vorhandensein eines ALK-positiven NSCLC ziehen. [39, 40] Das ALK-induzierte Tumorstadium kann durch spezifische ALK-Inhibitoren gehemmt werden. [21, 41-44]

Der Krankheitsverlauf beim ALK-positiven NSCLC ist vergleichbar mit dem Verlauf des Lungenkarzinoms allgemein. Die ALK-positiven Patienten unterschieden sich jedoch von den

typischen Lungenkarzinompatienten: Sie sind deutlich jünger, häufiger weiblich und zum großen Teil Nicht- bzw. Nieraucher.

## **Klinischer Verlauf**

### **Beschreibung der Erkrankung und ihres Verlaufs**

Im Frühstadium des Lungenkarzinoms sind die Patienten oft asymptomatisch. Klinische Initialsymptome wie Husten, Gewichtsverlust, Dysphagie, Heiserkeit, Stridor, Atemnot und Brustschmerzen treten häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf. Diese Symptome entstehen in Folge des lokalen Wachstums des Primärtumors. Hierbei kann es zu Verlegungen der Atemwege, zum Befall der mediastinalen Lymphknoten, zu Verengungen der oberen Drosselvene oder zu Gefäßeinbrüchen kommen. Die Symptomatik des ALK-positiven NSCLC lässt sich hierbei nicht von der anderer Lungenkarzinom-Erkrankungen unterscheiden. [4, 45]

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung nimmt die Prävalenz von Symptomen zu. Im Krankheitsstadium der Metastasierung können, entsprechend der Lokalisation der Metastasen, weitere Symptome wie Knochen- oder Kopfschmerzen, Schwindel, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle oder Ikterus auftreten. [4, 46] Diese können die betroffenen Patienten stark belasten und in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. [46] Daher ist das primäre Ziel der Tumortherapie neben der Verlängerung der Überlebenszeit stets die Reduktion tumorbedingter Symptome und die damit verbundene Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität. [3]

### **Extrathorakale Metastasierung**

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. [3, 47] Bei 70 % aller Patienten, die sich mit symptomatischen Hirnmetastasen vorstellen, ist ein Lungenkarzinom die Ursache. [48] Speziell beim NSCLC entwickeln bis zu zwei Drittel der Patienten Hirnmetastasen in ihrem Krankheitsverlauf. [49] Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC wird in der Literatur eine Inzidenz für Hirnmetastasen von 25 – 40% berichtet. [42, 50-52] Diese steigt mit Fortschreiten der Tumorerkrankung auf 45 – 70 % an. [41, 53-55] Hinzu kommt, dass in der Gruppe der ALK-positiven NSCLC Patienten eine ZNS-Metastasierung tendenziell häufiger auftritt, als bei ALK-negativen NSCLC Patienten. [56]

Das Auftreten von Hirnmetastasen hängt von vielen Faktoren wie Krankheitsstadium, histologischem Subtyp des Lungenkarzinoms, Tumorbiologie und Vortherapie ab. [3, 57] Für das NSCLC konnte gezeigt werden, dass Hirnmetastasen nach Erstdiagnose innerhalb von 8,5 Monaten bis 14,3 Monaten auftreten. [58, 59] Untersuchungen konnten außerdem zeigen, dass sich das Tumolvolumen von Hirnmetastasen unabhängig von der Gabe einer Chemotherapie durchschnittlich um 1,7 % pro Tag und im Median nach knapp zwei Monaten verdoppelt hatte. [60]

Hirnmetastasen können viele Symptomen auslösen, wie Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, kognitive Defizite, Ataxie, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen. [3, 61-64] Sie stellen neben dem Primärtumor eine weitere gravierende Belastung dar und reduzieren die Lebensqualität zusätzlich. [65-68] Nicht alle Hirnmetastasen verursachen Symptome, allerdings führt eine Tumorprogression lokalisationsabhängig insbesondere aufgrund der physiologischen Grenzen bei intrakranieller Volumenzunahme zu Symptomen.

### Diagnose

Die Diagnostik bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom umfasst [3]:

- 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 Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS, siehe Tabelle 3-10) [69] 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. [70]

Die erweiterte Diagnostik umfasst gegebenenfalls

- eine Spiral-Computertomografie (CT) von Thorax, Oberbauch, Leber und Nebennieren
- eine Bronchoskopie mit Entnahme von Gewebeproben. Die histologische Untersuchung der Biopsate ist zur Diagnosesicherung [71, 72] und Differenzierung zwischen NSCLC und SCLC unverzichtbar und therapiebestimmend. [72]

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,
- Computertomographie, ggf. inkl. Positronenemissionstomographie (PET)



- endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie,
- Mediastinoskopie und
- Knochenszintigraphie
- Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels ist wegen der Häufigkeit von Hirnmetastasen beim NSCLC besonders wichtig. [73]

Die aktuelle Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt einheitlich für alle Entitäten nach der TNM-Kategorisierung (siehe Tabelle 3-8). Diese berücksichtigt die Tumorgroße (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 [74] wurde am 1.1.2017 durch eine überarbeitete und ergänzte Version ersetzt. [4, 75-77]

Tabelle 3-8: TNM-Klassifikation von Lungenkarzinomen

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition [78]		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition [4, 75-77]	
T	Tx	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar</li> </ul>		
	T0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Anhalt für Primärtumor</li> </ul>		
	Tis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma in situ</li> </ul>	Tis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma in situ</li> </ul>
	T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &lt; 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt</li> </ul>	T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &lt; 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	T1a (mi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimal invasives Adenokarzinom</li> </ul>
	T1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &lt; 2 cm</li> </ul>	T1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser ≤ 1 cm</li> </ul>
	T1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 2 &lt; 3 cm</li> </ul>	T1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 1 oder ≤ 2 cm</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li></li> </ul>	T1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 2 oder ≤ 3 cm</li> </ul>
	T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 3 &lt; 7 cm oder</li> <li>Infiltration des Hauptbronchus oder</li> <li>Infiltration der viszeralen Pleura oder</li> <li>tumorbedingte partielle Atelektase</li> </ul>	T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 3 aber ≤ 5 cm <u>oder</u></li> <li>Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina</li> <li>Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u></li> <li>tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen</li> </ul>
	T2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 3 &lt; 5 cm</li> </ul>	T2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 3 aber ≤ 4 cm</li> </ul>
	T2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 5 &lt; 7 cm</li> </ul>	T2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 4 aber ≤ 5 cm</li> </ul>
	T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 7 cm oder</li> <li>Infiltration von Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard</li> <li>Tumor im Hauptbronchus &lt; 2 cm distal der Carina, aber ohne Beteiligung der Carina</li> <li>Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie</li> <li>zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen</li> </ul>	T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 5 aber ≤ 7 cm</li> <li>Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietales Perikard</li> <li>zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor</li> </ul>
	T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina</li> </ul>	T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>größter Durchmesser &gt; 7 cm oder <u>mit</u> direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus,</li> </ul>

	TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 7. Edition [78]		TNM nach IASLC Lung Cancer Staging Project 8. Edition [4, 75-77]	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>		Wirbelkörper oder Carina <ul style="list-style-type: none"> <li>• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>
N	Nx	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</li> </ul>		
	N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Lymphknotenmetastasen</li> </ul>	N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
	N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten</li> </ul>	N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten</li> </ul>
	N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten</li> </ul>	N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten</li> </ul>
	N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten</li> </ul>	N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten</li> </ul>
M	Mx	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.</li> </ul>		
	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Fernmetastasen</li> </ul>	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Fernmetastasen</li> </ul>
	M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastasen</li> </ul>	M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastasen</li> </ul>
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen</li> <li>• Pleura mit knotigem Befall</li> <li>• maligner Pleuraerguss</li> <li>• maligner Perikarderguss</li> </ul>	M1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen</li> <li>• Pleura mit knotigem Befall</li> <li>• maligner Pleuraerguss</li> <li>• maligner Perikarderguss</li> </ul>
	M1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastasen</li> </ul>	M1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ</li> </ul>
				M1c

Die TNM-Kategorie stellt die Grundlage für die Stadieneinteilung der Union International Contre le Cancer (UICC) dar (siehe Tabelle 3-9), die auch in den Therapieleitlinien Anwendung findet. [3, 4, 79, 80] Auch hier wurde die bis dato gültige Fassung (UICC 7) am 1.1.2017 auf Basis von 100.000 Patientendaten durch eine aktualisierte Fassung (UICC 8) abgelöst. [4, 81]

Tabelle 3-9: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC

Klassifikation der Tumorstadien nach UICC7 [3, 4, 79, 80]				Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8 [4, 81]			
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				
		N0/1	M0				
IIIB	T4 jedes T	N2	M0	IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3	M0
		N3	M0				
		N3	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

Diese Stadieneinteilung ist unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der vorhandenen Komorbiditäten des Patienten sowohl für die Prognose wie auch für das primäre Therapieschema und die Nachsorge entscheidend. Zur Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen des alltäglichen Lebens, des Allgemeinzustandes der betroffenen Patienten mit NSCLC wird häufig der Performance Status (PS) gemäß der ECOG/WHO erfasst. [69] Beim ECOG-PS handelt es sich um eine Sechspunkteskala (0 bis 5), deren Wert den physischen Zustand eines Krebspatienten beschreibt (Tabelle 3-10). Auf Grundlage dieses Wertes kann der Progress der Krankheit abgeschätzt, die geeignete Behandlung ermittelt bzw. angepasst und die Prognose abgeschätzt werden. [3, 28, 82]

Tabelle 3-10: Allgemeinzustand nach ECOG/WHO-Performance-Status [69]

<b>ECOG/WHO-Performance-Status</b>	<b>Grad</b>
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 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. [4] 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. [83] Laut aktueller Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Pathologie und der Arbeitsgruppe 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. [84]

### **Prognose**

Die Datenerhebungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Instituts (RKI) zeigen, dass das Lungenkarzinom zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose gehört. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt in Deutschland für Frauen nur bei 21 % und für Männer bei 16 %. [85] Die Prognose wird u.a. von der Histologie des Tumorgewebes, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt. In erster Linie hängt sie jedoch davon ab, in welchem Tumorstadium sich der Patient befindet. [86] Wie die nachfolgende Abbildung zeigt, nimmt die Wahrscheinlichkeit mit NSCLC zu überleben mit dem Tumorstadium nach der Union for International Cancer Control (UICC) ab. Das relative Überleben von Patienten im Stadium III und IV ist erheblich schlechter als in weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien. [4]

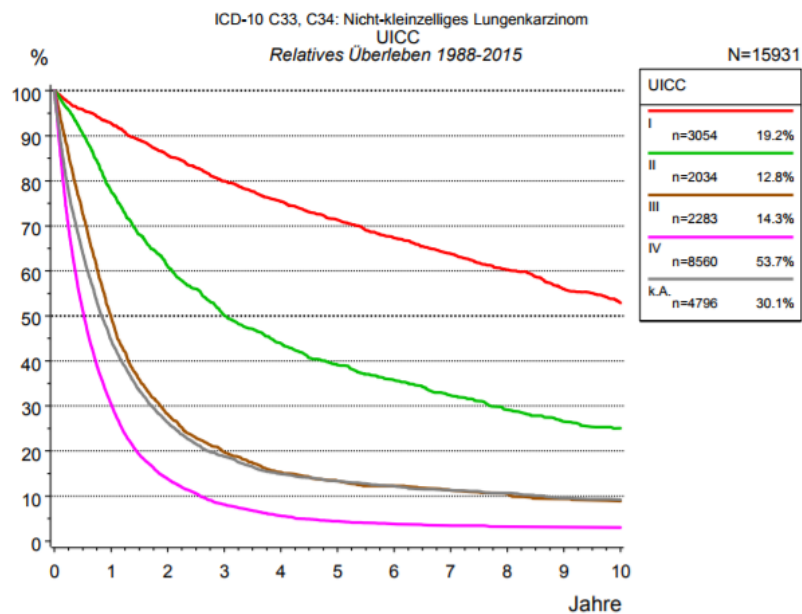


Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach UICC. Datenbankstand: 16.08.2017. [86]

Da das Lungenkarzinom wie bereits oben beschrieben im frühen Stadium häufig keine Beschwerden verursacht, wird die Erkrankung in vielen Fällen erst spät entdeckt. Etwa 70 % der Patienten mit Lungenkarzinom befinden sich bei der Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. [87] Besonders für Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die in der Regel jünger sind, ist daher eine frühe zielgerichtete Therapie von großer Bedeutung hinsichtlich Prognose und Überlebenszeit. Dies gilt v.a. auch für das Auftreten von Hirnmetastasen, die die Prognose der betroffenen Patienten weiter verschlechtern. [88] So liegt das mediane Gesamtüberleben bei NSCLC-Patienten mit Hirnmetastasen ohne zielgerichteter Therapie bei 3 - 7 Monaten. [88, 89]

### Therapieansatz und Zielpopulation

Wie bereits beschrieben, handelt es sich beim NSCLC um eine aggressive Tumorerkrankung mit einer ungünstigen Prognose. Aufgrund des progressiven Verlaufs und der hohen Letalität zeigt sich die Erkrankung aus der individuellen Sicht der Patienten und ihrer Angehörigen besonders dramatisch. Erschwerend kommt hinzu, dass beim ALK-positiven NSCLC einerseits vorwiegend jüngere Patienten betroffen sind und andererseits 70 % der Patienten bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium sind. [87]

Betrachtet man die in den Leitlinien dargestellte Stadieneinteilung für das NSCLC (Tabelle 3-9), so werden die zwei prinzipiell verschiedenen Therapieansätze deutlich [4]:

- Tumorstadien 0 bis IIIA: Kurative Behandlung einschließlich Resektionen, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie.

- Ab Stadium IIIB: Palliative Behandlung. Hier besteht das Therapieziel in der Reduktion der tumorbedingten Symptome, dem Erhalt der Lebensqualität sowie in einer Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten.

Das vorliegende Dossier von Alectinib bezieht sich auf Patienten mit nicht vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV, bei denen keine Indikation zur kurativen Strahlentherapie, Resektion oder Radiochemotherapie besteht; die Behandlung erfolgt palliativ.

### 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.*

#### Ziele der Behandlung

Die Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinientherapie, bei denen eine ALK-Translokation nachgewiesen wurde. Für diese Patienten besteht wegen des fortgeschrittenen Stadiums ihrer Erkrankung in der Regel keine Möglichkeit für einen kurativen Therapieansatz mehr. [4] Das Therapieziel ist daher palliativ.

Als Behandlungsziele stehen daher direkt nach Diagnosestellung bereits in der Erstlinientherapie die Reduktion tumorbedingter Symptome, der Erhalt der Lebensqualität, die Verlängerung der Zeit bis zum Progress und die Verlängerung der Überlebenszeit im Vordergrund. [3, 4, 23, 28] Für jeden Patienten sollten dabei die Ziele der palliativen Therapie individuell festgelegt werden.

Eine Lebensverlängerung ist für die eher jüngeren Patienten mit ALK-positivem NSCLC aufgrund ihrer Lebenssituation (zum Beispiel Familie) und Lebensumständen (Erwerbstätigkeit) sehr bedeutsam. Neben diesem Therapieziel ist aber vor allem auch eine langanhaltende Entlastung von Symptomen und ein möglichst langes Aufschieben des Auftretens weiterer Beschwerden, Schmerzen oder Symptomaten durch das Fortschreiten der Erkrankung für die Patienten ausschlaggebend, im Idealfall bei wenig oder nicht eingeschränkter Lebensqualität. [34] Dabei spielt die Verträglichkeit der ausgewählten Therapie und insbesondere die Bekämpfung von Hirnmetastasen eine besondere Rolle, da diese häufig im Rahmen des ALK-positiven NSCLC auftreten und zu einer starken Belastung für den Patienten führen können. [46, 56, 90, 91]

Im Folgenden werden die derzeitigen Behandlungsoptionen dargestellt. Der therapeutische Bedarf wird innerhalb der Kategorien Mortalität, Morbidität, Sicherheit der Therapie und Lebensqualität beschrieben. Dort werden die Behandlungsergebnisse der derzeitigen Therapien für die Zielpopulation dargestellt.



## Derzeitige Behandlungsoptionen

Da sich die Patienten der Zielpopulation im fortgeschrittenen Stadium (IIIB/IV) der Erkrankung befinden, besteht keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung oder Radiochemotherapie. [92] Es handelt sich um eine palliative Situation.

Für die Erstlinienbehandlung stehen aktuell verschiedene Chemotherapien und die ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib zur Verfügung. Da sich die Überlegenheit der zielgerichteten Therapie gegenüber der Chemotherapie gezeigt hat, werden ALK-positive Patienten derzeit mit Crizotinib oder Ceritinib behandelt. [4, 23, 26, 28, 29, 93-96]

Crizotinib ist ein ALK-Inhibitor der ersten Generation. Die Zulassung durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) wurde 2012 zunächst für Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem ALK-positivem NSCLC erteilt. Zulassungserweiterungen erhielt Crizotinib für die Erstlinientherapie (November 2015) und für Patienten mit ROS1-positivem NSCLC (August 2016). [96] Die Substanz hat in mehreren Leitlinien bereits Einzug in den Therapiealgorithmus gefunden und wird bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC als Erstlinientherapie empfohlen. [4, 23, 26, 28, 29, 93, 94]

Ceritinib, ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation, wurde 2015 von der EMA für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib zugelassen. Im Juni 2017 erfolgt die europäische Zulassung für die Erstlinientherapie. [95] Ceritinib wird in der US-amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen. [23]

## Hohe Mortalitätsraten trotz bestehender Behandlungsoptionen

Wie bereits im Kapitel „Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation“ angeführt, zählt das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom zu den prognostisch ungünstigsten Tumoren. Trotz mehrerer Therapieoptionen ist die Überlebenszeit der NSCLC Patienten sehr gering. So zeigt die Auswertung des Tumorregisters München (TRM), dass bei NSCLC Patienten in Stadium III die 1-Jahres-Überlebensrate bei 52 % und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 30 % liegt. In Stadium IV sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 31 % nach einem Jahr und 14 % nach zwei Jahren. [86] Dabei ist ein wichtiger prognostischer Faktor das Vorhandensein von Hirnmetastasen. Diese verschlechtern die Prognose des Patienten deutlich und treten beim Lungenkarzinom in hoher Inzidenz auf. So treten bei bis zu 70 % der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung Hirnmetastasen auf. [97] Untersuchungen konnten zeigen, dass das mediane OS bei NSCLC Patienten mit zerebralen Metastasen ohne zielgerichtete Therapie bei lediglich 7 Monaten liegt. [88, 98]

Bei ALK-positiven Patienten verbessert eine zielgerichtete Therapie mit ALK-Inhibitoren im Vergleich zur unspezifisch wirkenden Chemotherapie die Prognose. Unter der Therapie mit den ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib betrug die Überlebensrate bei ALK-positiven NSCLC Patienten nach 18 Monaten 69 % (Crizotinib) und nach 24 Monaten 71 % (Ceritinib). [52, 99] Dennoch ist die Wirksamkeit insbesondere in Bezug auf die prognostisch ungünstige

Hirnmetastasierung unter der Therapie mit Crizotinib und Ceritinib noch nicht ausreichend. Es treten unter der Behandlung mit Crizotinib bei der Mehrzahl der Patienten bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres Resistenzen auf und es kommt bei einem Drittel zu zerebralen Metastasen. [100] Nach einer Therapie mit Crizotinib haben 49 % bis 58 % der Patienten Hirnmetastasen entwickelt. [101, 102]

Die Daten zeigen, dass die Patienten mit der Einführung der ALK-Inhibitoren zwar eine verbesserte, aber nach wie vor ungünstige Prognose haben und weiterhin früh versterben. In Zusammenschau besteht daher ein großer Bedarf an neuen Behandlungen, die die Prognose verbessern und eine Aussicht auf eine weitere Lebensverlängerung bieten können.

### **Zunahme der Morbidität im Verlauf der Erkrankung**

#### Begrenzte Tumorkontrolle unter aktuellen Therapieoptionen

Ein wesentliches Therapieziel besteht in der Reduktion und Kontrolle des Tumorwachstums, um bei ALK-positiven NSCLC Patienten die zunehmenden Symptome im Laufe der Erkrankung zu lindern oder hinauszuzögern. [103] Eine wirkungsvolle Tumorkontrolle kann nur erreicht werden, wenn die Patienten gut auf die gewählte Behandlung ansprechen. Zwar konnte unter der zielgerichteten Therapie mit Crizotinib und Ceritinib eine Verbesserung der Ansprechrate im Vergleich zur Chemotherapie von 45 % und 26,7 % auf 74 % und 72,5 % erreicht werden, allerdings sprechen noch immer ein Viertel aller ALK-positiven NSCLC Patienten nicht auf ihre Therapie an. Die Dauer des Ansprechens beträgt unter Crizotinib im Median 11 Monate und unter Ceritinib 23,9 Monate. [99, 104]

Eine unzureichende Tumorkontrolle kann einhergehen mit zunehmenden Lungenkarzinom-typischen Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Gewichtsverlust, die die Patienten immer mehr belasten und zu massiven Beeinträchtigungen ihres täglichen Lebens führen. [4, 45, 105, 106] Sowohl der Primärtumor als auch dessen Metastasen sind je nach ihrer Größe und Lokalisation die Ursache dieser Symptome. [3, 103] Unter der Behandlung mit Crizotinib und Ceritinib verschlechtern sich Lungenkarzinom-typische Symptome wie Husten, Dyspnoe oder Brustschmerz bei der Hälfte der Patienten nach wenigen Wochen. [107]

Neben der Ansprechrate lässt auch das progressionsfreie Überleben (PFS) darauf schließen, in welchem Maß die Therapie das Tumorwachstum kontrollieren kann und damit die Symptomlast beeinflusst. Bei einer Patientenbefragung wurde das PFS als der mit Abstand wichtigste Aspekt einer Therapie genannt. [90, 108] Mit den bisher verfügbaren ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib beträgt das PFS 10,9 und 16,6 Monate, unter Chemotherapie liegt es zwischen 7,0 und 8,1 Monaten in der Erstlinie des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. [99, 104]

In der Erstlinientherapie des ALK-positiven Lungenkarzinoms hat die zielgerichtete Therapie mit Crizotinib die Behandlung mit Chemotherapien weitestgehend abgelöst. Die Tatsache, dass sich Crizotinib innerhalb kurzer Zeit als Therapiestandard etabliert hat und mit Ceritinib

kürzlich ein weiterer ALK-Inhibitor zugelassen wurde, weist darauf hin, dass diese Wirkstoffklasse ein vielversprechender Therapieansatz ist. Die Therapieergebnisse mit den bisher verfügbaren Behandlungsoptionen im ALK-positiven NSCLC zeigen, dass eine Reduktion und Kontrolle der Tumorlast nur begrenzt möglich ist. Demzufolge entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung weitere tumorassoziierte Symptome und bereits bestehende Symptome verschlechtern sich; die Symptomlast für die Patienten steigt. Dennoch sind auch hier weitere Verbesserungen nötig, da die meist jüngeren Patienten mit ALK-positivem NSCLC, oft im Arbeitsleben stehen oder haben Kinder zu versorgen haben. Um ihren Alltag meistern zu können, hoffen sie auf eine bessere Therapie, die ihnen zu einem möglichst langen und weitgehend beschwerdefreien Leben verhilft. [91]

Die oben beschriebene Situation unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Therapieoptionen, die langfristig das Tumorwachstum kontrollieren, um eine Verlängerung des PFS verbunden mit einer geringen Symptomlast für die Patienten zu erreichen.

#### Zunehmende Beeinträchtigung der Patienten durch Hirnmetastasen

Hirnmetastasen sind bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC oftmals der primäre Ort des Progresses, sie verschlechtern die Lebensqualität und die ungünstige Prognose dieser Patienten noch weiter. [88]

Das jüngere Alter der betroffenen Patienten (< 60 Jahre) und die Histologie des Adenokarzinoms werden als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Hirnmetastasen eingestuft. [109, 110] Klinische Studien bei ALK-positiven Patienten belegen übereinstimmend, dass bereits vor Beginn einer Erstlinientherapie etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten Hirnmetastasen hatte. [99, 104, 110, 111] Auch im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer ständig ansteigenden Inzidenz von Hirnmetastasen. Mit einer längeren Überlebenszeit der Patienten nimmt das Risiko für zerebrale Metastasierung zu und betrifft deutlich mehr als die Hälfte der Patienten. [112] In einer Analyse von Magnetresonanzaufnahmen zeigte sich, dass das Tumolvolumen von Hirnmetastasen durchschnittlich um 1,7 % pro Tag zunahm und sich im Median nach knapp zwei Monaten verdoppelt hatte. [60] Dieses schnelle Wachstum wurde sowohl bei unbehandelten als auch bei Patienten unter Chemotherapie beobachtet.

Je nach ihrer Lage im Gehirn und ihrer Größe können Hirnmetastasen zunächst für den Patienten asymptomatisch sein. Mit Größenprogredienz der Hirnmetastasen können zunehmend schwerwiegende Symptome auftreten. Durch eine Liquor-Abflussstörung und den konsequenten erhöhten Hirndruck kann es zu starken Kopfschmerzen und Übelkeit oder Bewusstseinstörungen kommen. Ebenso können fokale neurologische Ausfälle auftreten wie z.B. Lähmungserscheinungen, Sprach-, Gang- oder Sehstörungen bis hin zu epileptischen Anfällen, kognitiven Störungen und Delirium. [66, 113] Diese Symptome führen bei den Patienten zu einer deutlich verminderten Lebensqualität und beschränken die aktive Teilnahme am Alltagsleben.

Um das Wachstum von Hirnmetastasen zu kontrollieren bzw. eine deutliche Verzögerung der Entwicklung zerebraler Metastasen zu erreichen, ist ein hohes intrakranielles Ansprechen des Tumors auf die Therapie notwendig. Zur Behandlung von Hirnmetastasen bei Patienten mit NSCLC gibt es verschiedene Optionen wie strahlentherapeutische Interventionen oder systemische Therapien.

Als Strahlentherapie kommt je nach Zahl und Lage der Läsionen entweder eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT, Whole Brain Radiotherapy) oder eine stereotaktische Radiochirurgie (SRS, Stereotactic Radiosurgery) in Betracht. Diese Interventionen weisen eine limitierte Wirksamkeit auf. Das partielle Ansprechen unter WBRT beträgt etwa 40 % und die mediane Überlebenszeit 6 bzw. 7 Monate. [3, 114] Mit Hilfe der SRS kann die Überlebenszeit auf ein Jahr verlängert werden, jedoch ist diese Methode nur bei wenigen Patienten mit einer limitierten Zahl und Größe der Hirnmetastasen indiziert. [115, 116] Gefürchtete unerwünschte Effekte der WBRT sind neurokognitive Nebenwirkungen. [114, 117, 118] Diese zeigen sich innerhalb weniger Wochen als Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit und Haarausfall. Somnolenz, Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses oder eine akute Leukoenzephalopathie können innerhalb von 6 Monaten auftreten. Danach kann es zu einem strahlenbedingten Absterben des Nervengewebes kommen, das sich u.a. in Gedächtnisverlust und verminderter Konzentrationsfähigkeit bis hin zur Demenz äußert. Vor allem die Spätfolgen sind meist irreversibel, progredient und können tödlich verlaufen. [64, 114]

Auch unter den bisher zugelassenen, zielgerichteten Therapieoptionen bei unbehandelten ALK-positiven NSCLC Patienten konnte hinsichtlich der Behandlung von Hirnmetastasen bisher kein durchgreifender Therapieerfolg erreicht werden. [95, 96, 99, 110] Unter Therapie mit Crizotinib treten bei der Mehrzahl der Patienten bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres Resistenzen auf. Bei einem Drittel kommt es in diesem Zeitraum zu zerebralen Metastasen. [100] Nach einer Therapie mit Crizotinib haben 49 % bis 58 % der Patienten Hirnmetastasen entwickelt. [101, 102]

Gerade angesichts der schnell wachsenden Hirnmetastasen ist daher eine Therapieoptimierung nötig. Für die Patienten wäre das zeitliche Hinauszögern der extrem belastenden zerebralen Symptomatik, die einen geregelten Tagesablauf kaum noch zulässt, ein deutlicher Vorteil. Ein weiterer Gewinn an Lebensqualität kann für die Patienten dadurch erreicht werden, dass eine nebenwirkungsbelastende Strahlentherapie mit beträchtlichen Spätfolgen überflüssig wird oder zumindest lang aufgeschoben werden kann.

Zusammenfassend lässt sich mit den aktuellen Therapieoptionen das Wachstum von Hirnmetastasen nur für kurze Zeit aufhalten. Neue Therapieoptionen sollten die Entwicklung zerebraler Metastasierungen verhindern bzw. zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen führen und damit die gravierenden Auswirkungen einer zusätzlichen Strahlentherapie für die Patienten minimieren.

## **Mangelnde Verträglichkeit derzeitiger Therapieoptionen**

Aus Perspektive der Patienten ist neben der systemischen Wirksamkeit insbesondere auch die Verträglichkeit der Therapie von großer Bedeutung. Neben den tumorbedingten Symptomen können durch therapiebedingte Nebenwirkungen zusätzlich Symptome auftreten, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen und zu Therapieunterbrechungen bis hin zum Therapieabbruch führen können. In einer Patientenbefragung werden dementsprechend neben PFS und tumor-assoziierten Symptomen die therapiebedingten Nebenwirkungen als wichtigstes Kriterium für die Therapiewahl genannt. [108]

In der Erstlinientherapie mit den ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib treten sehr häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe (61 % und 85 %), Übelkeit (56 % und 69 %), Erbrechen (46 % und 66 %) und Obstipation (43 % und 19 %) auf. Sowohl Übelkeit und Erbrechen als auch Diarrhoen haben in der Wahrnehmung der Patienten einen besonders negativen Einfluss auf ihre täglichen Aktivitäten und vermindert dadurch die Lebensqualität der Betroffenen. [90, 108, 119]

Unter Crizotinib berichten zudem knapp drei von vier Patienten (71 %) über eine Beeinträchtigung ihres Sehvermögens, das sich in Photopsie, verschwommenem Sehen und Glaskörpertrübungen äußert. Sehstörungen können den Patienten in seinem Alltag erheblich beeinträchtigen. So kann z.B. das Fahren eines Kraftfahrzeuges nicht mehr möglich sein und das Lesen erschwert oder unmöglich werden, weshalb der Patient in seiner Selbstständigkeit zunehmend behindert wird.

Auch Ödeme (49 %) und verminderter Appetit (30 %) werden von einem großen Teil der Patienten unter Crizotinib-Therapie beschrieben. Ödeme können neben der Einschränkung der Mobilität äußerst schmerzhaft sein und Folgeerkrankungen, wie beispielsweise eine Stauungsdermatitis nach sich ziehen. Eine weitere belastende Nebenwirkung der Crizotinib-Therapie sind Geschmacksstörungen, die mit einer Häufigkeit von 26 % auftreten. [107]. Geschmacksstörungen belasten den Patienten und vermindern den Genuss seiner täglichen Nahrungsaufnahme. Gepaart mit dem Appetitsverlust kann dies zu Gewichtsabnahme und Kraftverlust führen.

Besonders belastend für die eher jüngeren ALK-positiven NSCLC Patienten ist ferner das Fatigue-Syndrom, das sowohl unter Crizotinib als auch unter Ceritinib mit einer Häufigkeit von 29 % beobachtet wird. [99, 104] Es zeichnet sich durch ausgeprägte Müdigkeit, Kraftlosigkeit und fehlende Belastbarkeit aus und macht es für die Patienten schwer, den Alltag zu bewältigen. Die Patientenrelevanz konnte anhand einer Patientenbefragung bestätigt werden, in der die Fatigue unter den therapiebedingten Nebenwirkungen als das am meisten belastende Symptom genannt wird. [108]

Insgesamt kommt es aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 12 % und 16 % der Patienten unter ALK-Inhibitor-Therapie mit Crizotinib und Ceritinib zum Therapieabbruch. Auch wenn nicht alle unerwünschten Ereignisse zum Therapieabbruch führen, können sie das Wohlbefinden der Patienten stark reduzieren.

Mit den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen wird somit ein Teil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen belastet. Gerade im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dem die Therapie keinen kurativen sondern einen palliativen Ansatz hat, sollten neue Therapieoptionen verträglicher sein, um die Patienten möglichst wenig in ihrem Alltag einzuschränken.

### **Zunehmende Verschlechterung der Lebensqualität**

Für die betroffenen Patienten ist die Verbesserung oder zumindest der Erhalt ihrer Lebensqualität neben der Wirksamkeit und der Verträglichkeit zweifellos das entscheidende Kriterium für die Beurteilung einer Therapie. Daher werden Fortschritte in der Behandlung zukünftig neben dem reinen Überleben auch immer mehr unter dem Aspekt der Lebensqualität von Krebspatienten zu messen sein.

Sowohl die Zunahme tumorbedingter Symptome als auch die schlechte Verträglichkeit einer Therapie gehen mit Einbußen der Lebensqualität einher. Entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen, führt dies zu zusätzlichen Symptomen und einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität. Dies kann sich je nach der individuellen Situation des Patienten auf sein familiäres und/oder soziales Umfeld niederschlagen. So ziehen sich die Patienten aus ihrem sozialen Umfeld zurück, sind erschöpft und immer weniger in der Lage, alltägliche Aktivitäten auszuführen. [120]

Die Lebensqualität von ALK-positiven NSCLC Patienten hat sich durch die Möglichkeit der zielgerichteten Therapie im Vergleich zu bis dahin angewendeten Platin-Chemotherapien deutlich verbessert. So erreichte der erste zielgerichtete ALK-Inhibitor Crizotinib im Vergleich zur Platin-Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. [104]

Das Ziel einer Verbesserung und eines möglichst langen Erhalts der Lebensqualität im Krankheitsverlauf gewinnt gerade angesichts der verlängerten Überlebenszeit unter einer zielgerichteten Therapie an Gewicht. Es besteht der Bedarf neuer Therapien, die sich durch eine hohe und langanhaltende Tumorkontrolle auszeichnen, um die Symptomlast zu senken und Hirnmetastasen zu verhindern bzw. das Auftreten von Hirnmetastasen möglichst lange hinauszuzögern. Dabei sollte eine hohe Ansprechrate mit einer guten Verträglichkeit der Therapie einhergehen. Unter diesen Voraussetzungen wäre ein Erhalt der Lebensqualität über einen längeren Zeitraum erreichbar.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Alectinib**

Alectinib, ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation, ist eine neue Therapieoption für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Diese hochwirksame Substanz reduziert in der Erstlinienbehandlung das Progressionsrisiko der Patienten um mehr als die Hälfte (53 %) gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard Crizotinib. [121] Die Patienten profitieren von einem mehr als zwei Jahre dauernden progressionsfreien Überleben verglichen mit 11,1 Monaten unter der Therapie mit Crizotinib. [111, 121] Damit verdoppelt Alectinib

die Zeit bis zum Progress im Vergleich zu Crizotinib. [23, 121] Alectinib hemmt sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Hirnmetastasen das Wachstum von Hirnmetastasen, senkt das Risiko des Tumorprogresses im ZNS und hat zudem einen protektiven Effekt im ZNS. Alectinib ist Crizotinib in der ZNS-Wirksamkeit signifikant überlegen und kann das Entstehen von Hirnmetastasen sogar verhindern. Damit kann auch der potentielle Einsatz der sehr belastenden Ganzhirnbestrahlung hinausgezögert bzw. gegebenenfalls sogar überflüssig werden. [122]

Im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen ist Alectinib sehr gut verträglich. Insbesondere wegen der viel seltener auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen sowie der Sehstörungen sind die Patienten in ihrem täglichen Leben deutlich weniger beeinträchtigt. [121] Auch die Geschmackstörungen und die Ödeme, wie sie unter Crizotinib beschrieben werden, treten wesentlich seltener auf. [121, 123] Gerade in der palliativen Therapie ist die Verträglichkeit der Behandlung für die Patienten besonders wichtig.

Zusammenfassend zeigt Alectinib ein wesentlich längeres progressionsfreies Überleben bei gleichzeitigem Hinauszögern bzw. Verhindern von Hirnmetastasen und eine bessere Verträglichkeit als bisherige Therapien des ALK-positiven NSCLC. [111, 121, 124] Die FDA hat bereits im September 2016 Alectinib als eine „Breakthrough Therapy“ in der Erstlinienbehandlung für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC anerkannt. [125]

Außerdem wird Alectinib aktuell in der US-amerikanischen NCCN-Leitlinie bereits als **bevorzugte Therapieoption** in der Erstlinientherapie des ALK-positiven NSCLC empfohlen. [23]

### 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 Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.“ [1]

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC im Stadium IIIB und IV, die nicht mehr kurativ behandelt werden können (Tumorstadien nach UICC7 [3, 4, 79, 80]).

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–C34) bei 49.519 erkrankten Männern und 30.846 erkrankten Frauen im Jahr 2013 (siehe Tabelle 3-11; letzten verfügbaren 3 Jahre).

Tabelle 3-11: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10 C33–C34 für die Jahre 2011 – 2013 [85]

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, gleichzeitig bei den Männern eine Abnahme (siehe Tabelle 3-11; letzten verfügbaren 3 Jahre).

### Inzidenz des Lungenkarzinoms

Im Jahr 2013 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) 34.690 neuerkrankte Männer und 18.810 Frauen gemeldet (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: 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 <sup>1</sup>	+3,1%	-1,2%	Aktueller Trend <sup>1</sup>	+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) <sup>1</sup>	+2,3%	-1,6%
<b>Überleben</b>			<b>Prävalenz</b>		
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

<sup>1</sup> 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. [126] Die Prognose des RKI für das Jahr 2020 berechnet 36.200 Neuerkrankungen bei Männern und 23.700 Neuerkrankungen bei Frauen (siehe Tabelle 3-12). Es wird seit Ende der 1990er eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet (siehe Abbildung 3-2). 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]

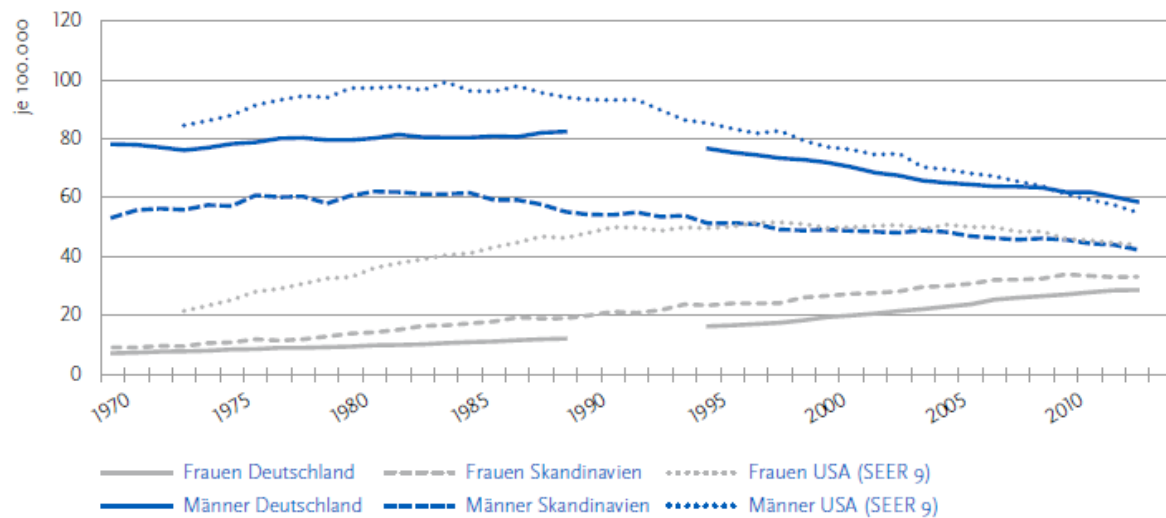


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34) in Deutschland, Skandinavien und den USA (SEER 9-Register), nach Geschlecht, 1970–2013. Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten, Association of the Nordic Cancer Registries, National Cancer Institute (USA) [2]

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 für Männer bei 69 Jahren und für Frauen bei 68 Jahren (siehe Tabelle 3-12). 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. [27, 127, 128]

## Mortalität beim Lungenkarzinom

Laut RKI ist das Lungenkarzinom mit 24 % aller Krebstodesursachen die mit Abstand häufigste Krebstodesursache bei Männern und mit 15 % die zweithäufigste bei Frauen. [2]

Im Jahr 2015 verstarben 45.259 Personen an einem Lungenkarzinom (29.378 Männer und 15.881 Frauen; ICD C33-34). [129] 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 3-12). [2] Wie in Abbildung 3-3 dargestellt, steigen auch die Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland an. Die Mortalitätsraten der Männer sind in den letzten Dekaden leicht rückläufig, jedoch scheinen sich die Mortalitätsraten seit dem Jahr 2008 zu stabilisieren.

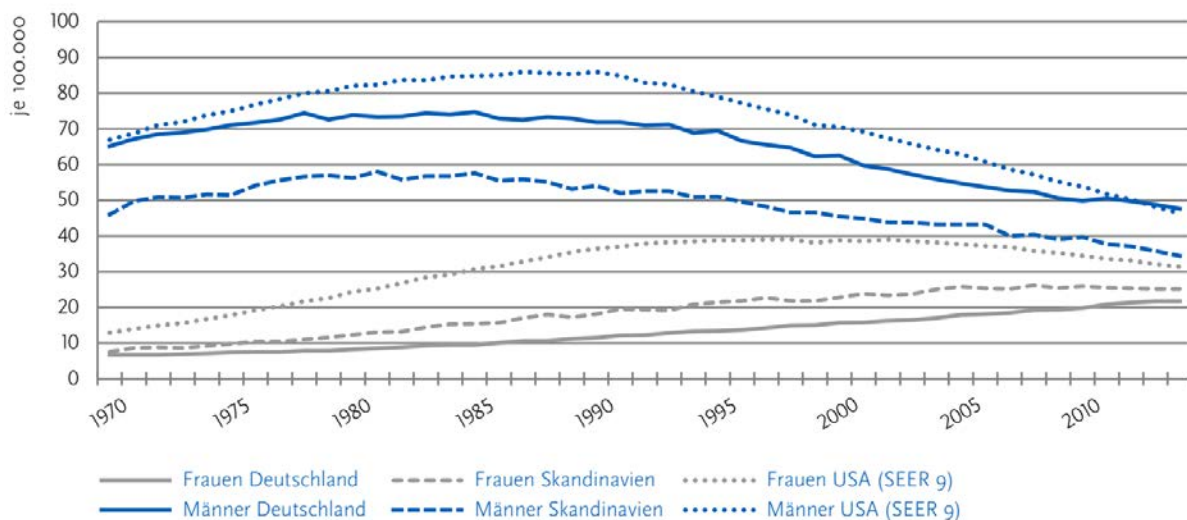


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Sterberaten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34), in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht, 1970 – 2014. Quellen: Statistisches Bundesamt, Association of the Nordic Cancer Registries, Centers for Disease Control and Prevention (USA) [2]

Das Überleben der Patienten ist stark vom Stadium abhängig, in dem die Erkrankung diagnostiziert wird. Die Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) 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 3-13). [86] Bei der relativen Überlebensrate wird die beobachtete Rate durch die erwartete Überlebensrate einer nicht krebserkrankten Population dividiert, weshalb diese nur NSCLC-bedingtes Versterben berücksichtigt. Die beobachtete Überlebensrate hingegen unterscheidet nicht, ob die Krebserkrankung oder andere Ursachen für das Versterben verantwortlich waren.

Tabelle 3-13: Beobachtetes und relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC im Zeitraum 1998 – 2015 (N = 13.514) [86]

Jahre	UICC							
	I n=2.386		II n=1.596		III n=1.707		IV n=7.825	
	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
1	91,2	93,1	78,3	79,7	50,6	51,8	30,3	31,0
2	83,3	86,7	61,4	63,8	28,3	29,5	13,6	14,2
3	75,9	80,7	50,1	53,0	19,5	20,8	07,9	8,4
4	70,6	76,6	43,4	46,9	14,6	15,8	5,4	5,8
5	64,9	72,2	38,2	42,3	13,0	14,3	4,2	4,6
6	60,0	68,2	34,2	38,7	11,3	12,8	3,5	3,9
7	55,3	64,5	30,0	34,8	10,2	11,8	3,1	3,5
8	51,0	60,9	26,6	31,4	9,4	11,1	2,8	3,3
9	45,9	56,3	23,3	28,2	8,1	9,6	2,7	3,2
10	42,9	53,8	21,5	26,7	7,4	9,3	2,6	3,0
beob.: beobachtetes Überleben n.v.: nicht verfügbar rel.: relatives Überleben UICC: Union International Contre le Cancer								

### Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC“

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Alectinib liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Angaben zu Prävalenzen, Inzidenzen sowie zur Mortalität gibt es derzeit wie bereits erwähnt 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 NSCLC Patienten vor. Andere neu verfügbare Therapien werden 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.

### **Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell**

Die Inzidenzen für das Lungenkarzinom reichen aktuell 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 den Nutzenbewertungen von Crizotinib in der Erstlinientherapie und Alectinib in der Therapie nach Crizotinib Vorbehandlung akzeptiert. [130, 131]

Das epidemiologische Modell umfasst folgende Schritte (siehe Abbildung 3-4)

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms
- (2) Berechnung des Anteils der NSCLC Patienten
- (3a) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC7 [3, 4, 79, 80])
- (3b) Berechnung des Anteils der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen
- (4) Berechnung der Patienten mit ALK-positivem NSCLC

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 Dokuments enthalten. [27]

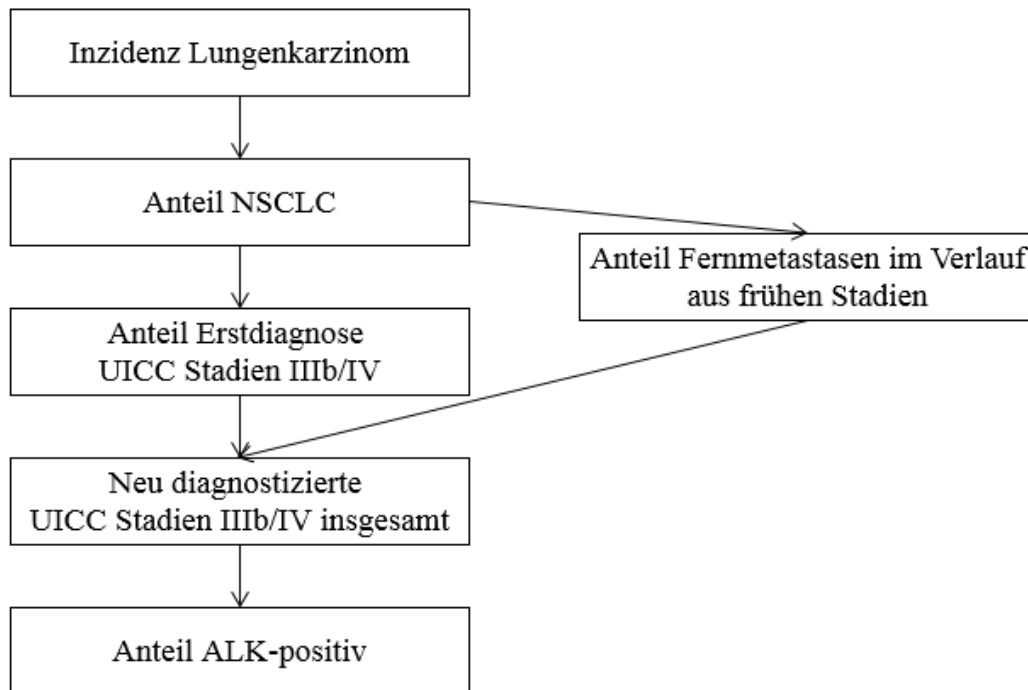


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (UICC IIIb/IV nach UICC7 [3, 4, 79, 80])

**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 in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, berücksichtigt die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [132, 133]

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 deutlich wird, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist. [128] 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. [27]

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 61.529 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. [134] Betrachtet man die Auswertungen der Jahre 2009 – 2014, hatten 82,53 % der Männer und 78,16 % der Frauen mit Lungenkarzinom ein NSCLC. [27, 135]

Basierend auf 61.529 Neuerkrankungen an einem Lungenkarzinom und den Informationen aus der ADT ergibt sich eine Anzahl an NSCLC-Neuerkrankten von 49.805 Patienten.

**Ad (3a) Anteil der neu diagnostizierten Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC7 [3, 4, 79, 80])**

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). [3, 4, 79, 80] Somit befinden sich insgesamt 60,15 % der NSCLC Patienten bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium, was einer Zahl von 29.958 Patienten entspricht. [136]

**Ad (3b) 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 (18,36 % in Stadium I, 8,38 % in Stadium II und 13,11 % in Stadium IIIA nach UICC7). [136]

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. [137-139] 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. [3, 4, 79, 80] 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. [138]

Basierend auf der Berechnung der Anteile an Patienten in frühen Stadien multipliziert mit dem dazugehörigen Anteil an Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen,  $(0,183 \cdot 0,272 + 0,084 \cdot 0,451 + 0,131 \cdot 0,494)$  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 der medianen Nachbeobachtung 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 7.120 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 37.078 (29.958+ 7.120) Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ermittelt.

#### **Ad (4) Anteil an Patienten mit ALK-positivem NSCLC**

Als plausibelster Wert für den Anteil an Patienten mit ALK-positivem NSCLC wird der in den Leitlinien am häufigsten genannte Wert von 5 % verwendet. [4, 22-29] Dies wird auch von einer neuen Beobachtungsstudie aus Frankreich mit 17.664 fortgeschrittenen NSCLC Patienten bestätigt. [140]

Basierend auf 37.078 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wird geschätzt, dass davon 1.854 Patienten ALK-positiv sind.

#### Patienten mit Erstlinientherapie

Im Rahmen des vorliegenden Modells wird davon ausgegangen, dass potenziell alle ALK-positiven Patienten (Berechnungsschritt 4) für eine Therapie mit Alectinib in Frage kommen.

Seit der Einführung der neuen zielgerichteten ALK-Therapien (Crizotinib, Ceritinib und Alectinib) ist davon auszugehen, dass deutlich mehr Patienten eine Erstlinientherapie erhalten werden gegenüber den Patienten ohne spezifische Biomarkerexpression. Dieser Anteil ist jedoch noch nicht final abschätzbar, da die Therapien sehr neu sind. Eine Berücksichtigung der bisher in den Nutzenbewertungen verwendeten Quellen für den Anteil an Patienten mit Erstlinientherapie würde zu einer deutlichen Unterschätzung der Zielpopulation führen. Diese Quellen enthalten Angaben für das NSCLC allgemein und nicht spezifisch für ALK-positive Patienten, da sie zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die zielgerichtete ALK-Therapie noch nicht für die Erstlinientherapie zugelassen war. [141-144]

Daher wird der Anteil an Patienten mit Erstlinientherapie für das hier dargestellte Modell nicht berücksichtigt. Es wird angenommen, dass dieses Vorgehen zu einer leichten Überschätzung der Patientenpopulation führt.

#### **Zusammenfassung Berechnungsweg:**

Die Berechnung der Zielpopulation von Alectinib erfolgte in mehreren Schritten: zuerst wurde die Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2017 ermittelt (61.529). Danach wurde der Anteil Patienten mit NSCLC berechnet ( $61.529 \cdot 0,8096 = 49.805$  Patienten). 60,15 % der NSCLC Patienten befinden sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (29.958 Patienten), hinzukommen 7.120 Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen. Dies ergibt insgesamt 37.078 Patienten mit einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen NSCLC im Jahr 2017. Davon sind 5 % ALK-positiv (1.854 Patienten).

Die Zielpopulation für Alectinib umfasst für das Jahr 2017 somit 1.854 Patienten (siehe Tabelle 3-17).

### **Variation der Modellparameter – Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Berechnung**

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 an allen Lungenkarzinompatienten

Wie oben beschrieben, erhält die ADT Informationen aus 31 klinischen Registern aus elf Bundesländern. Von 2000 bis 2014 wurden 210.076 Datensätze gesammelt. [134] 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 Unter- und Obergrenze beträgt jeweils bei Männern 77,49 bzw. 83,59 % und bei Frauen 70,56 bzw. 81,30 %. [27]

- Ad (3a): Anteil der neu diagnostizierten Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC7 [3, 4, 79, 80])

In den Berichten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland werden oft nur die Tumor-Stadien (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. [86, 145, 146] Eine Berücksichtigung des gesamten Stadiums III würde ebenfalls zu einer Überschätzung führen. Daher wurden einige epidemiologische Landeskrebsregister gezielt angefragt.

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 Unter- und Obergrenze beträgt 59,73 – 65,10 %. [27]

- Ad (3b): Anteil der Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen

Laut einer Auswertung des TRM von 1998 - 2015 beträgt die kumulative Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen über alle frühen Stadien hinweg (M0) nach 4 Jahren 35,3 %. Unter Berücksichtigung des Anteils an Erstdiagnosen in frühen Stadien (39,85 %) ergibt sich so ein Anteil von  $(0,353 \cdot 0,3985 = 0,1407)$  14,07% 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 %, dem eine mediane Beobachtungszeit von 4,1 Jahren zu Grunde lag, und wird somit als Untergrenze verwendet.

Betrachtet man das maximal verfügbare Follow-Up des TRM bezüglich der kumulativen Inzidenz des Auftretens einer Progression in Form von Fernmetastasen, so steigt der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen nur geringfügig (40,3 % nach 15 Jahren). Dies entspricht einem Anteil von 16,06 %  $(0,403 \cdot 0,3985 = 0,1606)$ . Dieser Anteil liegt knapp über dem plausibelsten Wert mit 15,26 % und wird somit als Obergrenze verwendet. [86] 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. [86, 138]

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. [27, 137, 147-149]

- Ad (4): Anteil an Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Aus internationalen Leitlinien ergibt sich eine Spanne von 2 – 7 % an ALK-positivem NSCLC. [4, 22-29] Dies wurde auch in vorherigen Nutzendossiers als Spanne verwendet und vom IQWiG und vom G-BA anerkannt. [130, 150-154]

Zur Berechnung der geschätzten Unter- und Obergrenze der Alectinib-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-14 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-14: Unsicherheitsspanne der Größe der Alectinib-Zielpopulation

Parameter	Punktschätzer (plausibelster Wert)	Alternative Annahmen	Kommentierung
Ad (1) Berechnung der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms			
Inzidenz	53.500 im Jahr 2013 [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 an allen Lungenkarzinompatienten			
Anteil NSCLC Bei Männern Bei Frauen	82,53 % 78,16 % [135]	77,49 – 83,59 % 70,56 – 81,30 % [27]	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 (3a) Berechnung des Anteils der neu diagnostizierten Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadien IIIB und IV nach UICC7 [3, 4, 79, 80])			
Anteil Stadien IIIB/IV nach UICC7	60,15 % [136]	59,73 – 65,10 % [27]	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 (3b) Berechnung des Anteils der 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	27,2 % 45,1 % 49,4 % [138] Gesamtanteil bezogen auf die frühen Stadien: 15,26 %	Gesamtanteil bezogen auf die frühen Stadien: 14,07 – 16,06% (4-15 Jahre Follow up) [86]	Das TRM gibt über alle frühen Stadien insgesamt nach 4 Jahren einen Anteil von 35,3 % Fernmetastasen an. Multipliziert mit dem Anteil Erstdiagnosen in frühen Stadien ergibt dies einen Gesamtanteil von 14,07 %. Nach 15 Jahren liegt der Anteil Fernmetastasen bei 40,3%. Multipliziert mit mal dem Anteil Erstdiagnosen in frühen Stadien ergibt dies eine Gesamtanteil von 16,06 %.
Ad (4) Berechnung des Anteils Patienten mit ALK-positivem NSCLC			
ALK-positives NSCLC	5 % [4, 22-29, 140]	2 – 7 % [4, 22-29]	Spanne aus identifizierten Leitlinien und einem weiteren Nutzendossier [4, 22-29, 130, 150-154]

Tabelle 3-15: Resultierende Unsicherheitsspannen der Größe der Alectinib-Zielpopulation

Schätzung	Resultierende Prognose der Zielpopulation 2017
Obergrenze	2.856
Punktschätzer (plausibelster Wert)	1.854
Untergrenze	673

Damit ergibt sich für die Zielpopulation von Alectinib für das Jahr 2017 eine Ober- bzw. Untergrenze von 2.837 bzw. 670 Patienten in Deutschland, bei einem plausibelsten Wert von 1.852 Patienten.

### Fazit

Die Zielpopulation für Alectinib umfasst für das Jahr 2017 1.854 Patienten (siehe Tabelle 3-17). Diese Anzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet. Die Angabe ist belastbar und stellt in der Tendenz eine leichte Überschätzung dar, da (i) Kinder bei der Berechnung der Populationsgröße nicht ausgeschlossen wurden und (ii) angenommen wird, dass alle Patienten eine Erstlinientherapie erhalten. Der existierenden Unsicherheit wurde mit der Darstellung einer Spanne Rechnung getragen.

Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in Modul 5 dieses Dossiers enthalten. [27]

Tabelle 3-16: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2009 – 2015

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) <sup>a</sup>	81.802	81.752	80.328	80.524	80.767	81.198	82.176
Inzidenz bösartiger Neubildungen der Trachea, der Bronchien oder der Lunge (ICD-10 C33-34) <sup>b</sup>	53.423	53.650	54.005	54.172	53.872	57.479	58.829
Patienten mit NSCLC <sup>c</sup>	43.343	43.512	43.782	43.896	43.635	46.562	47.644
NSCLC Patienten mit Erstdiagnose in UICC Stadien IIIB und IV <sup>d</sup>	26.071	26.172	26.335	26.403	26.246	28.007	28.658
NSCLC Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen <sup>e</sup>	6.255	6.396	6.517	6.603	6.660	6.671	6.787
Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC gesamt <sup>f</sup>	32.326	32.569	32.852	33.006	32.906	34.678	35.445
Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC <sup>g</sup>	1.616	1.628	1.643	1.650	1.645	1.734	1.772
<b>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC<sup>h</sup></b>	1.616 (587- 2.487)	1.628 (592- 2.506)	1.643 (596- 2.528)	1.650 (599- 2.541)	1.645 (597- 2.533)	1.734 (630- 2.671)	1.772 (643- 2.730)

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-W2015) verwendet. [132, 133]

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 vorausgerechneten Bevölkerungszahlen multipliziert, um die absolute Zahl der Neuerkrankungen für die Jahre 2014 – 2022 zu prognostizieren. [27, 127]

c: Der Anteil NSCLC beträgt 82,53 % bei Männern und 78,16 % bei Frauen. [135]

d: Der Anteil Patienten mit NSCLC mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (UICC Stadien IIIB und IV) beträgt 60,15 %. [136], (UICC IIIb/IV nach UICC7 [3, 4, 79, 80])

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 %. [138]

f: d + e

g: Die ALK-Positivitätsrate von 5 % wurde aus den Leitlinien ermittelt und aus weiteren Nutzendossiers, IQWiG Nutzenbewertungen und G-BA Beschluss bestätigt. [4, 22-29, 130, 140, 150-152]

h: Zielpopulation: an dieser Stelle sind sämtliche Zahlen aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern.

Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell [27] werden demgegenüber bis zum Ende beide Geschlechter getrennt verrechnet.

Tabelle 3-17: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2016 – 2022

<b>Jahr</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
Deutsche Bevölkerung (in Tausend) <sup>a</sup>	82.753	83.073	83.289	83.399	83.450	83.443	83.423
Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34) <sup>b</sup>	60.202	61.529	62.866	64.180	65.416	66.665	67.889
Patienten mit NSCLC <sup>c</sup>	48.744	49.805	50.876	51.926	52.913	53.910	54.886
NSCLC Patienten mit Erstdiagnose in UICC Stadien IIIB und IV <sup>d</sup>	29.320	29.958	30.602	31.234	31.827	32.427	33.014
NSCLC Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen <sup>e</sup>	6.934	7.120	7.355	7.520	7.683	7.842	7.999
Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC gesamt <sup>f</sup>	36.254	37.078	37.957	38.753	39.510	40.269	41.012
Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC <sup>g</sup>	1.813	1.854	1.898	1.938	1.975	2.013	2.051
<b>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC<sup>h</sup></b>	1.813 (658- 2.793)	1.854 (673- 2.856)	1.898 (688- 2.924)	1.938 (703- 2.986)	1.975 (716- 3.045)	2.013 (730- 3.103)	2.051 (743- 3.161)
a-h: siehe Tabelle 3-16							
Die Berechnungen werden jeweils getrennt für Frauen und Männer durchgeführt und die dargestellten Zwischenschritte wieder summiert. Im Modell [27] 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.*

Wie bereits in den Einleitungskapiteln zur Inzidenz beschrieben wird seit Ende der 1990er eine Abnahme der Erkrankungsrate bei Männern und eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen beobachtet (siehe Abbildung 3-2). Diese unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen wird sich laut RKI auch in der Zukunft so fortsetzen. [2] Das epidemiologische Modell sieht somit in der Extrapolation der Inzidenzen eine Zunahme bei Frauen und eine Abnahme bei Männern vor.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells (siehe Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17) lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Alectinib in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen:

Tabelle 3-18: Geschätzte Entwicklung der Alectinib-Zielpopulation für die Jahre 2017-2022

2017	2018	2019	2020	2021	2022
1.854 (673-2.856)	1.898 (688-2.924)	1.938 (703-2.986)	1.975 (716-3.045)	2.013 (730-3.103)	2.051 (743-3.161)
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) [27]					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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](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 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Alectinib (Alecensa®)	1.854 (673-2.856)	1.599 (580-2.463)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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.*

Der Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2016 dividiert durch die Bevölkerungsschätzung für 2016 (nach Pressemitteilung des Statistischen Bundesamts vom 27.01.2017) ergibt einen Anteil von 86,2 % ( $= 71.404.631 / 82.800.000$ ). [155, 156]

Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2016 angenommen.

Der plausibelste Wert zur Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2017 für die Behandlung mit Alectinib in Frage kommen, beträgt somit 1.599 Patienten (siehe Tabelle 3-16, Tabelle 3-17, Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Alectinib in Frage kommen, Prognose für 2017

	<b>Anzahl Patienten 2017</b>	
A	Anzahl der Neuerkrankungen des Lungenkarzinoms	61.529
B	Davon Patienten mit NSCLC (Männer 82,53 %; Frauen 78,16 %): A*80,96 %	49.805
C	Davon neu diagnostiziert Patienten im fortgeschrittenem Stadium (IIIB und IV nach UICC7; IIIB 9,4 %; IV 50,8 %): B*60,15 %	29.958
D	NSCLC Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen (15,26 %):	7.120
E	Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenem Stadium (IIIB und IV) gesamt: C+D	37.078
F	Davon Patienten mit ALK-positivem NSCLC: E*5 %	1.854
G	Davon GKV-Patienten: F*86,2 %	1.599
<b>Zielpopulation: Erwachsene GKV-Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Therapie mit Alectinib als Erstlinientherapie in Frage kommen.</b>		<b>1.599</b>
<p><sup>a</sup>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.</p> <p>Quelle: Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17</p>		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: 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®)	Alecensa® wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.	Beträchtlich	1.599

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 1.599 GKV-versicherte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, ermittelt. Dies ist die maximal verfügbare Zielpopulation, die für Alectinib in Frage kommt. [27]

Um der Varianz hinsichtlich der verschiedenen Parameter Rechnung zu tragen, wird eine entsprechende Bandbreite (580-2.463) 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. [129]

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. [86]

### **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 Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 verwendet (Variante G1-L1-W2015, berücksichtigt die aktuelle Zuwanderung in Deutschland). [27, 132, 133]

Angaben zum Anteil NSCLC wurden sowohl von den Publikationen und Rückmeldung der ADT als auch aus Berichten der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland entnommen. Angaben zum Anteil fortgeschrittener NSCLC Patienten wurden ebenfalls auf diese Art ermittelt. [27]

Progressionsraten wurde mittels einer orientierenden Suche in MEDLINE identifiziert (Publikationszeitraum 1999 - 2016, Einschränkung „humans“, dabei wurden verschiedene 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. [4, 22-29] Dies wurde auch durch neue Literatur bestätigt. [140] Die Spanne wurde ebenfalls in einem vorherigen Nutzendossier thematisiert und von G-BA und IQWiG anerkannt. [130, 150-152]

### **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, ermittelt, die für eine Behandlung mit Alectinib in Frage kommen. [27]

Der Anteil der GKV-versicherten Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen. [155]

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Roche. Alecensa®: Fachinformation. Stand: 12.2017. 2017.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. Stand: 11.2016. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 18.03.2017]. 2016.
3. 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0071_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf) [Zugriff: 12.09.2017]. 2010.
4. 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: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.
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. *Translational lung cancer research* 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. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Lin, J. J., Kennedy, E., Sequist, L. V., Brastianos, P. K., Goodwin, K. E. et al. Clinical Activity of Alectinib in Advanced RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(11): 2027-2032.
16. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity (DARWIN II) [online]. Stand: 05.2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314481> [Zugriff: 19.10.2017]. 2017.
17. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT03178552. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST) [online]. Stand: 10.2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552> [Zugriff: 19.10.2017]. 2017.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf) [Zugriff: 12.09.2017]. 2013.
23. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 9.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 9.2017. © 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: 09.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 20.10.2017]. 2017.
24. 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.



25. 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: 12.09.2017]. 2013.
26. 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).
27. Roche. Technische Beschreibung Epidemiologisches Modell Alectinib. 2017.
28. 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.
29. García-Campelo, R., Bernabé, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(12): 1020-9.
30. Sasaki, T., Rodig, S. J., Chirieac, L. R., Jänne, P. A. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1773-80.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Hallberg, B., Palmer, R. H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(10): 685-700.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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. *The Journal of molecular diagnostics* : JMD 2013; 15(4): 415-53.
41. 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.
42. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinò, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-94.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. Cella, D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 11): 16-20.
47. 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.
48. 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.
49. Lassman, A. B., DeAngelis, L. M. Brain metastases. *Neurol Clin N Am* 2003; 21(1): 1-23, vii.
50. Felip, E., Orlov, S., Park, K., Yu, C. J., Tsai, C. M. et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naive adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC). Abstract 8060. *Journal of Clinical Oncology* 2015; Vol 33, No 15\_suppl (May 20 Supplement).
51. Seto, T., Kiura, K., Nishio, M., Nakagawa, K., Maemondo, M. et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 590-8.
52. Solomon, B. J., Cappuzzo, F., Felip, E., Blackhall, F. H., Costa, D. B. et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2858-65.
53. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1119-28.
54. Mok, T., Spigel, D., Felip, E., De Marinis, F., Ahn, M. J. et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients with ALK-rearranged non-

small lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib. ASCO 2015, Abstract 80592015.

55. Shaw, A. T., 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.

56. Yang, P., Kulig, K., Boland, J. M., Erickson-Johnson, M. R., Oliveira, A. M. et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2012; 7(1): 90-7.

57. 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. *Journal of Korean medical science* 2005; 20(1): 121-6.

58. 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.

59. 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. *Radiology and oncology* 2014; 48(2): 173-83.

60. 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.

61. Chi, A., Komaki, R. Treatment of brain metastasis from lung cancer. *Cancers* 2010; 2(4): 2100-37.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. Guérin, A., Sasane, M., Zhang, J., Culver, K. W., Dea, K. et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *Journal of medical economics* 2015; 18(4): 312-22.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., Matthiessen, W., Morr, H. et al. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2000; 54(8): 361-71.

71. 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.

72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Tanoue, L. T. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1): 260-71.
79. Wittekind, C. TNM-System 2010 : Zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Pathologe* 2010; 31(5): 331-2.
80. Rami-Porta, R., Bolejack, V., Goldstraw, P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2011; 32(1): 44-51.
81. 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.
82. Brundage, M. D., Davies, D., Mackillop, W. J. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122(3): 1037-57.

83. 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.

84. von Laffert, M., Schirmacher, P., Warth, A., Weichert, W., Büttner, R. et al. ALK-Testung beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC): Immunhistochemie (IHC) und/oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)? : Statement of the Germany Society for Pathology (DGP) and the Working group Thoracic Oncology (AIO) of the German Cancer society e.V. (Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der AG Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e.V.). *Lung Cancer* 2017; 103: 1-5.

85. 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](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390) [Zugriff: 26.01.2017]. 2016.

86. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Survival. [online]. Stand: 08.2017. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n\\_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf) [Zugriff: 26.09.2017]. 2017.

87. 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.

88. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 419-25.

89. Owen, S., Souhami, L. The Management of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology* 2014; 4: 248.

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. *Journal of thoracic disease* 2011; 3(2): 122-133.

93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer overview. NICE Pathways [online]. Stand: 31.10.2017. URL: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer> [Zugriff: 30.11.2017]. 2017.

94. Saskatchewan Cancer Agency (SCA). Provincial Non Small Cell Lung Cancer Treatment Guidelines [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.saskcancer.ca/Non%20Small%20Cell%20Lung%20CPGs%2004-2015> [Zugriff: 12.09.2017]. 2015.

95. Novartis Pharma. Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.

96. Pfizer. Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.

97. Kim, D.-S., Tiseo, M., Ahn, M. J. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): first report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase (ph) 2 trial (ALTA). *J Clin Oncol* 2016; 34.

98. Xiang, Z., Chen, J., Zhang, H., Shen, L., Wei, Q. Whole brain radiotherapy-based combined modality treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of prognostic factors. *Oncology research and treatment* 2015; 38(1-2): 35-40.

99. Soria, J.-C., Tan, D. S. W., Chiari, R., Wu, Y.-L., Paz-Ares, L. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2017; 389(10072): 917-929.

100. Landi, L., Cappuzzo, F. Achievements and future developments of ALK-TKIs in the management of CNS metastases from ALK-positive NSCLC. *Translational lung cancer research* 2016; 5(6): 579-587.



101. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf) [Zugriff: 24.01.2017]. 2016.

102. Roche. Alectinib (Alecensa®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: 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 [online]. Stand: 27.04.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1916/2017-04-27\\_Modul4A\\_Alectinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1916/2017-04-27_Modul4A_Alectinib.pdf) [Zugriff: 07.08.2017]. 2017.

103. 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.

104. 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. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167-2177.

105. 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. *Journal of pain and symptom management* 2002; 23(5): 417-23.

106. 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. *Journal of pain and symptom management* 2001; 21(4): 323-9.

107. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 19.08.2016]. 2015.

108. Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, 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.

109. Kang, H. J., Lim, H. J., Park, J. S., Cho, Y. J., Yoon, H. I. et al. Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma. *Respiratory medicine* 2014; 108(2): 388-94.
110. Fallet, V., Cadranel, J., Doubre, H., Toper, C., Monnet, I. et al. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. *Eur J Cancer* 2014; 50(7): 1239-46.
111. Hida, T., Nokihara, H., Kondo, M., Kim, Y. H., Azuma, K. et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2017; 390(10089): 29-39.
112. Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P. A., Folch, E., Mahadevan, A. et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015; 88(1): 108-11.
113. Chamberlain, M. C., Baik, C. S., Gadi, V. K., Bhatia, S., Chow, L. Q. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. *Neuro-oncology* 2017; 19(1): i1-i24.
114. 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.
115. Bowden, G., Kano, H., Caparosa, E., Park, S. H., Niranjana, A. et al. Gamma knife radiosurgery for the management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer. *Journal of neurosurgery* 2015; 122(4): 766-72.
116. 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.
117. 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.
118. 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.

119. Dubey, S., Brown, R. L., Esmond, S. L., Bowers, B. J., Healy, J. M. et al. Patient preferences in choosing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *The journal of supportive oncology* 2005; 3(2): 149-54.
120. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-76.
121. Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017.
122. Gadgeel, S., Peters, T., Mok, A. T., Shaw, D.-W., Kim, S.-H. I. et al. Abstract 12980\_PR: Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study [online]. Stand: 09.2017. URL: <http://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/Alectinib-ALEX-and-ALUR-Trials-Show-CNS-Benefit-in-NSCLC> [Zugriff: 11.10.2017]. 2017.
123. Roche. Primary Clinical Study Report – BO28984 – Randomized, Multicenter, Phase III, Open-label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naïve Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer – Report No. 1078196. July 2017. 2017.
124. Avrillon, V., Pérol, M. Alectinib for treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2017; 13(4): 321-335.
125. Food and Drug Administration (FDA). Alectinib approved for (ALK) positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. Stand: 07.11.2017. URL: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm584082.htm> [Zugriff: 05.12.2017]. 2017.
126. 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.
127. 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](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390) [Zugriff: 26.01.2017]. 2016.

128. 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;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2\\_cid390](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390) [Zugriff: 26.01.2017]. 2016.

129. 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.

130. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) — Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 526. Auftrag: A17-19. Version 1.0 [online]. Stand: 28.07.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1918/2017-05-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Alectinib\\_D-281.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1918/2017-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib_D-281.pdf) [Zugriff: 19.10.2017]. 2017.

131. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 378. Auftrag: A15-59. Version 1.0 [online]. Stand: 30.03.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 20.11.2017]. 2016.

132. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. Stand: 27.03.2017. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060\\_Aktualisiert\\_5124207179005.html](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.html) [Zugriff: 09.10.2017]. 2017.

133. 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.

134. 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](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/LungeBarlagBlum_Fachvortrag_20160223_Final_korr.pdf) [Zugriff: 18.03.2017]. 2016.

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

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

137. Choi, P. J., Jeong, S. S., Yoon, S. S. Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer. The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery 2013; 46(6): 449-56.

138. 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.

139. 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. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2014; 147(2): 747-52: Discussion 752-3.

140. 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.

141. 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-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. [online]. Stand: 23.02.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23\\_Modul3A\\_Ramucirumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf) [Zugriff: 10.02.2017]. 2016.

142. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 01.09.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Ramucirumab\\_nAWG\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf) [Zugriff: 10.02.2017]. 2016.

143. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3A: Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 18.07.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2005/2017-07-18\\_Modul3A\\_Ceritinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2005/2017-07-18_Modul3A_Ceritinib.pdf) [Zugriff: 20.11.2017]. 2017.

144. 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 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 03.08.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D274\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf) [Zugriff: 20.11.2017]. 2017.

145. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Kleinzelliges Bronchialkarzinom. Survival. [online]. Stand: 22.09.2016. URL: <https://www.tumorregister-muenchen.de/> [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

146. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Lungentumor. Survival. [online]. Stand: 08.2017. URL: <http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC3334G-ICD-10-C33-C34-Lungentumor-Survival.pdf> [Zugriff: 21.09.2017]. 2017.

147. 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.

148. 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.

149. 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.

150. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf) [Zugriff: 06.02.2017]. 2016.

151. 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1686/2016-09-27_Modul3A_Ceritinib.pdf) [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

152. 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](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.

153. Roche. Alectinib (Alecensa®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3A: 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 [online]. Stand: 27.04.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1915/2017-04-27\\_Modul3A\\_Alectinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1915/2017-04-27_Modul3A_Alectinib.pdf) [Zugriff: 07.08.2017]. 2017.

154. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib [online]. Stand: 19.10.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-281\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf) [Zugriff: 19.10.2017]. 2017.

155. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2016 [online]. Stand: 16.03.2017. URL: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2016.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf) [Zugriff: 04.07.2017]. 2017.

156. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung in Deutschland voraussichtlich auf 82,8 Millionen gestiegen [online]. Stand: 27.01.2017. URL: [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17\\_033\\_124\\_11.pdf;jsessionid=A83532798BFFF89AFE004E30E33B406F.cae?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_033_124_11.pdf;jsessionid=A83532798BFFF89AFE004E30E33B406F.cae?_blob=publicationFile) [Zugriff: 18.03.2017]. 2017.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 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 3-22 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 3-22: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit nichtvorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg BID	365	1 Tag
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit nichtvorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	Kontinuierliche, orale Applikation von 250 mg BID	365	1 Tag
<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>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In der Tabelle 3-22 werden die Behandlungsmodi basierend auf den jeweiligen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel Alectinib und der vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt.

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. [1, 2]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-22). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg BID	Alectinib: 365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	Kontinuierliche, orale Applikation von 250 mg BID	Crizotinib: 365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-23 basiert auf den beiden Fachinformationen von Alectinib und Crizotinib. [1, 2]

Eine Behandlung mit Alectinib soll laut Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden. [1] Die Fachinformation für Crizotinib gibt an, dass die Behandlung solange fortgeführt werden soll, wie ein klinischer Nutzen der Therapie besteht. [2]

In keiner der beiden Fachinformationen ist eine maximale Therapiedauer angegeben. Es wird hier und im Folgenden davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer 1 Jahr beträgt. Diese Standardisierung der Behandlungsdauer auf 1 Jahr ermöglicht einen sachgerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandeltem Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien.

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

- Alectinib wird kontinuierlich zweimal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage. [1]
- Crizotinib wird kontinuierlich zweimal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage. [2]

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Alectinib	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	365	600 mg BID 8 Hartkapseln à 150 mg	DDD: 1.200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.200 mg x 365 = 438.000 mg 2.920 Tabletten à 150 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	365	250 mg BID 2 Hartkapseln à 250 mg	DDD: 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 500 mg x 365 = 182.500 mg 730 Tabletten à 250 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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 und der Anzahl der Zyklen ab. [1, 2]

### Alectinib

Für Alectinib liegt weder von dem wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) noch von der WHO offiziell eine Defined Daily Dose (DDD) vor. [3, 4] Laut Fachinformation wird Alectinib unabhängig von der Körperoberfläche zweimal täglich à 600 mg oral eingenommen, was eine DDD von 1.200 mg ergibt. 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, bzw. 438.000 mg Alectinib. [1]

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Crizotinib

Crizotinib wird wie Alectinib unabhängig von der Körperoberfläche zweimal täglich à 250 mg gegeben. Das WIdO gibt eine DDD von 0,5 g (500 mg) an. [3] Somit ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 365 DDD, was 182.500 mg, bzw. 730 Hartkapseln à 250 mg Crizotinib entspricht.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Durchstechflasche (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Alectinib	Alectinib 150 mg: 8.425,66 €Packung (1 Packung mit 224 Hartkapseln à 150 mg)	7.945,97 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Crizotinib	Crizotinib 250 mg: 5.504,20 €Packung (1 Packung mit 60 Hartkapseln à 250 mg)	5.502,43 €
Stand: 01.10.2017		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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. [5] Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) ist für das Jahr 2016 mit 1,77 € festgelegt worden. [6] Als Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde die Lauer-Taxe vom 01.10.2017 verwendet. [7]

Tabelle 3-26: Alecensa® 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Alecensa® (Roche) 150 mg Hartkapseln [1]</b>
Inhalt der Handelsform	33.600 mg
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (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: [5-7], Stand: 01.10.2017	

Tabelle 3-27: Crizotinib 250 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

<b>Bezeichnung</b>	<b>Crizotinib (Pfizer) 250 mg Hartkapseln [2]</b>
Inhalt der Handelsform	15.000 mg
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)	4.443,90 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	5.504,20 €
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	5.502,43 €
Quelle: [5-7], Stand: 01.10.2017	

### 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 3-28 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 3-28: 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

Nicht zutreffend.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

„Kann“-Optionen bezüglich bestimmter Begleitmedikationen und Untersuchungen in den Fachinformationen, die somit nicht die zwingend durchzuführen sind, wurden nicht für die Berechnung berücksichtigt, um eine bessere Vergleichbarkeit der zusätzlichen GKV-

Leistungen zu erreichen. [1, 2] Somit ergeben sich weder für die Behandlung mit Alectinib noch mit Crizotinib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die aktuelle ESMO-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des metastasierten NSCLC aus dem Jahr 2016 sowie die aktuelle Fassung der DGHO-Leitlinie zum NSCLC empfehlen routinemäßiges Testen auf eine ALK-Translokation vor Beginn der Erstlinientherapie [8, 9]. Diese Testung geht jedoch beiden Arzneimitteln regelhaft und gleichermaßen voraus. Es fallen daher zu Beginn einer Alectinib- bzw. Crizotinib-Therapie keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 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 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>

Nicht zutreffend.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-29 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-19 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-21 (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 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>

Nicht zutreffend.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 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 3-19, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-21) 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 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Alectinib	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK- positivem NSCLC	103.581,39 €	165.626.642,61 €
Zusätzliche GKV-Kosten		-	-
<b>Summe</b>		<b>103.581,39 €</b>	<b>165.626.642,61 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK- positivem NSCLC	66.946,23 €	107.047.021,77 €
Zusätzliche GKV-Kosten		-	-
<b>Summe</b>		<b>66.946,23€</b>	<b>107.047.021,77 €</b>
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-19, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-21 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Stand: 01.10.2017			

Die Jahrestherapiekosten der verschiedenen Therapien setzen sich zusammen aus den Kosten je Arzneimittel sowie den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (vgl. Abschnitt 3.3.4). Die Kosten je Arzneimittel ergeben sich aus der verbrauchten Anzahl an Kapseln (vgl. Abschnitt 3.3.2) und dem entsprechenden Preis pro Kapsel (vgl. Abschnitt 3.3.3).

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ergeben sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro bezogen auf die für Alectinib dargestellte bzw. errechnete Zielpopulation: **1.599 Patienten** innerhalb der GKV (siehe Abschnitt 3.3.5)

### 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. [8-13] 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. [2] Ceritinib wurde nach Erstzulassung für die Therapie des ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib (2015) im Juni 2017 ebenfalls für die Erstlinientherapie zugelassen. [14]

Mit Zulassung von Alectinib (Erstzulassung 2017 für das ALK-positive NSCLC nach Crizotinib-Vorbehandlung) steht ein weiterer ALK-Inhibitor in der Erstlinientherapie zur Verfügung. [1] 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. [8, 9, 11] 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. [1] 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 zumeist 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 Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1**

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

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.2**

Für Alectinib liegt zum aktuellen Stand (01.10.2017) weder seitens WHO noch seitens WIdO eine DDD vor. [3, 4] Der tägliche Verbrauch lässt sich aus der Fachinformation entnehmen und die DDD daraus berechnen. [1]

Das WIdO gibt für Crizotinib eine DDD von 0,5 g (500 mg) an. [3]

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.10.2017) berechnet. [7] 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. [5] Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01.10.2017 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €). [7]

### **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 Alectinib oder Crizotinib durchsucht. In den Fachinformationen aufgeführte, mögliche Zusatzbehandlungen und -leistungen („kann“-Optionen) wurden, wie in Abschnitt 3.3.4 aufgeführt, nicht berücksichtigt.

### **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 und die ZVT Crizotinib ist ein Verwurf aufgrund der Formulierung nicht relevant.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.6**

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche. Alecensa<sup>®</sup>: Fachinformation. Stand: 12.2017. 2017.
2. Pfizer. Xalkori<sup>®</sup> 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.
3. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A., WiDO. Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Stand: 05.2017. URL: [http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html) [Zugriff: 11.10.2017]. 2017.
4. World Health Organization (WHO). ATC/DDD Index. Updates included in the ATC/DDD Index [online]. Stand: 12.2016. URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE36&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE36&showdescription=yes) [Zugriff: 11.10.2017]. 2016.
5. 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 zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist [online]. Stand: 17.08.2017. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/SGB\\_5.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf) [Zugriff: 11.10.2017]. 2017.
6. 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/apotheke/AM\\_2013-06-20\\_Vereinbarung\\_Apothekenabschlag\\_130.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheke/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf) [Zugriff: 11.10.2017]. 2013.
7. Lauer-Fischer. WEBAPO LAUER-Taxe zu Alecensa (150 mg Hartkapseln) und XALKORI (250 mg Hartkapseln) [online]. Stand: 01.10.2017. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxa/webapo-infosystem/> [Zugriff: 11.10.2017]. 2017.

8. 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.

9. 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: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 12.09.2017]. 2017.

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. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 9.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 9.2017. © 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: 09.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 20.10.2017]. 2017.

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer overview. NICE Pathways [online]. Stand: 31.10.2017. URL: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer> [Zugriff: 30.11.2017]. 2017.

13. García-Campelo, R., Bernabé, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(12): 1020-9.

14. Novartis Pharma. Zykadia® 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.09.2017]. 2017.

### **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<sup>®</sup> entnommen. [1, 2] Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2-6.4 und 6.6 berücksichtigt.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung mit Alecensa<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> festgestellt worden sein.

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosierung von Alecensa<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.

#### **Verspätete oder versäumte Dosen**

Wenn eine geplante Dosis von Alecensa<sup>®</sup> versäumt wurde, können die Patienten diese Dosis nachholen, es sei denn, die folgende Dosis muss innerhalb der nächsten 6 Stunden eingenommen werden. Patienten sollten nicht zwei Dosen gleichzeitig einnehmen, wenn die



vorherige Dosis vergessen wurde. Wenn es nach der Einnahme einer Dosis von Alecensa<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> erforderlich machen. Die Dosis von Alecensa<sup>®</sup> sollte abhängig von der Verträglichkeit in Schritten von 150 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Alecensa<sup>®</sup> sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn die Patienten die Dosis von 300 mg zweimal täglich nicht vertragen.

Hinweise zur Dosisanpassung werden in Tabelle 3-32 und Tabelle 3-33 gegeben.

Tabelle 3-32: Dosisreduktionsschema

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

Tabelle 3-33: 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 $\geq 3$ ( $> 5 \times$ ULN) mit Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$ ULN	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder Grad $\leq 1$ ( $\leq 3 \times$ ULN), dann Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 1 <sup>b</sup> ).
ALT- oder AST-Erhöhung Grad $\geq 2$ ( $> 3 \times$ ULN) mit Gesamtbilirubin-Erhöhung $> 2 \times$ ULN ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse	Behandlung mit Alecensa® dauerhaft abbrechen.
Bradykardie <sup>a</sup> 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 <math>\leq 1</math> (asymptomatisch) oder bis zum Anstieg der Herzfrequenz auf <math>\geq 60</math> bpm. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen Bradykardie verursachen können sowie begleitende blutdrucksenkende Arzneimittel überprüfen.</p> <p>Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Bradykardie auf Grad <math>\leq 1</math> (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf <math>\geq 60</math> 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 (siehe Tabelle 1<sup>b</sup>) nach Besserung der Bradykardie auf Grad <math>\leq 1</math> (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf <math>\geq 60</math> bpm.</p>
Bradykardie <sup>a</sup> 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 (siehe Tabelle 1<sup>b</sup>) nach Besserung der Bradykardie auf Grad <math>\leq 1</math> (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf <math>\geq 60</math> 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 <sup>b</sup> fortsetzen.
ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CPK = Kreatin-Phosphokinase; CTCAE = NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = interstitielle Lungenerkrankung; ULN = oberer Normalwert <sup>a</sup> Herzfrequenz unter 60 Schläge pro Minute (bpm). <sup>b</sup> siehe Tabelle 1 der Fachinformation. [1] Diese Angaben sind entsprechend in Tabelle 3-32 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 ( $\geq 65$ 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<sup>®</sup> nicht auf eine niedrige Exposition bei Patienten mit extrem hohem Körpergewicht (d.h. > 130 kg) hindeuten, wird Alectinib im Körper weitgehend verteilt. An den klinischen Studien mit Alectinib nahmen Patienten mit einem Körpergewicht von 36,9 kg bis 123 kg teil. Es liegen keine Daten zu Patienten mit einem Körpergewicht von über 130 kg vor.

### **Art der Anwendung**

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

#### Hepatotoxizität

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

Die Leberfunktion, einschließlich ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollte vor Behandlungsbeginn und dann alle 2 Wochen während der ersten 3 Behandlungsmonate überwacht werden. Danach sollten in regelmäßigen Abständen Kontrollen erfolgen, da die

Ereignisse auch nach 3 Monaten auftreten können. Bei Patienten, die Erhöhungen der Aminotransferasen oder des Bilirubins entwickeln, sind häufigere Kontrollen durchzuführen. Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Alecensa® zu unterbrechen und mit reduzierter Dosis wieder aufzunehmen oder dauerhaft abzubrechen, wie in Tabelle 3-33 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### Schwere Myalgie und Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK)

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

In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa® traten CPK-Erhöhungen, einschließlich Ereignissen von Grad 3, auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer CPK-Erhöhung von Grad 3 betrug in den klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) 14 Tage.

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

#### Bradykardie

Unter Behandlung mit Alecensa® kann eine symptomatische Bradykardie auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Herzfrequenz und der Blutdruck sind, wie klinisch indiziert, zu überwachen. Bei Auftreten einer asymptomatischen Bradykardie ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Wenn bei Patienten eine symptomatische Bradykardie oder lebensbedrohliche Ereignisse auftreten, müssen gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie verursachen, sowie antihypertensive Arzneimittel überprüft werden und die Behandlung mit Alecensa® muss, wie in Tabelle 3-33 beschrieben, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5, „P-gp-Substrate“ und „BCRP-Substrate“ der Fachinformation).

#### 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 Lippschutz (Lichtschutzfaktor  $\geq 50$ ) zu verwenden, um sich gegen einen möglichen Sonnenbrand zu schützen.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Alecensa<sup>®</sup> kann bei Gabe an Schwangere den Fetus schädigen. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Alecensa<sup>®</sup> und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 aktivem Hauptmetaboliten M4 vermittelt. CYP3A trägt mit 40 % – 50 % zum Gesamtlebermetabolismus bei. M4 zeigte eine vergleichbare *In-vitro*-Potenz und Aktivität gegen ALK.

### CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung wiederholter oraler Dosen von einmal täglich 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, zusammen mit einer oralen Einzeldosis von 600 mg Alectinib, verminderte  $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  von Alectinib um 51 % bzw. 73 % und erhöhte  $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  von M4 2,20- bzw. 1,79-fach. Die Auswirkung auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4 war geringfügig, mit einer Reduktion von  $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  um 4 % bzw. 18 %. Basierend auf den Auswirkungen der kombinierten Exposition mit Alectinib und M4 sind bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa<sup>®</sup> 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  $AUC_{\text{inf}}$  von Alectinib auf das 1,18- bzw. 1,75-Fache und verminderte  $C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  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  $AUC_{\text{inf}}$  auf das 1,36-Fache. Basierend auf den Auswirkungen auf die kombinierte Exposition mit Alectinib und M4 sind bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> und Protonenpumpeninhibitoren oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen (z. B. H<sub>2</sub>-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

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

##### BCRP-Substrate

*In vitro* sind Alectinib und M4 Inhibitoren des Effluxtransporters BCRP (*breast cancer resistance protein*). Deswegen können Alectinib und M4 das Potenzial besitzen, die Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Substrate von BCRP zu erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa<sup>®</sup> 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 angewendeter 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> symptomatische Bradykardie (z.B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) oder Sehstörungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

**Überdosierung**

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

**Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Blisterpackung:

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

Flaschen:

In der Originalverpackung aufbewahren und die Flasche fest verschlossen halten, 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.*

Im Rahmen der Indikationserweiterung auf der das vorliegende Dossier basiert wurden die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels gemäß der Annexe IV und IIE gelöscht. [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.

### 3.4.4 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 in Tabelle 3-34 dargestellt.

Tabelle 3-34: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans [3]

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
Interstitielle Pneumonie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassung)</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><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</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 abzubrechen, wenn keine anderen, möglichen Ursachen für die ILD/Pneumonitis identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Fälle von schwerer ILD/Pneumonitis traten bei Patienten auf, die mit Alecensa® behandelt wurden. In allen klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) trat bei 1 von 405 mit Alecensa® behandelten Patienten (0,2 %) eine ILD von Grad 3 auf. Dieses Ereignis führte zum Absetzen der Behandlung mit Alecensa®. In der klinischen Phase-III-Studie BO28984 wurde keine ILD/Pneumonitis von Grad 3 oder 4 bei den mit Alecensa® behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 2,0 % der Patienten, die Crizotinib erhielten. In keiner der klinischen Studien traten tödliche Fälle von ILD auf. Die Patienten sind auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hinweisen, zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p><b>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</b></p> <p>Empfehlungen zur Überwachung pulmonaler Symptome, die auf eine Pneumonitis hindeuten, sind in Abschnitt 4.4 und 4.8. der Fachinformation enthalten. Spezifische Empfehlungen zur Dosismodifikationen bei ILD/Pneumonitis werden in Abschnitt 4.2 und 4.4 aufgeführt.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</b></p> <p>Keine.</p> <p>Nicht-interventionelle PASS: Umfrage für Verschreiber</p>
Hepato-toxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassung)</u></p> <p>ALT- oder AST-Erhöhung Grad <math>\geq 3</math> (<math>&gt; 5 \times \text{ULN}</math>) mit Gesamtbilirubin <math>\leq 2 \times \text{ULN}</math>:</p> <p>Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder Grad <math>\leq 1</math> (<math>\leq 3 \times \text{ULN}</math>), dann Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis (siehe Tabelle 1).</p> <p>ALT- oder AST-Erhöhung Grad <math>\geq 2</math> (<math>&gt; 3 \times \text{ULN}</math>) mit Gesamtbilirubin-Erhöhung <math>&gt; 2 \times \text{ULN}</math> ohne Vorliegen einer Cholestase oder Hämolyse: Behandlung mit Alecensa<sup>®</sup> dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa<sup>®</sup> traten bei Patienten sowohl Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) um mehr als <math>5 \times \text{ULN}</math> als auch Erhöhungen des Bilirubins um mehr als <math>3 \times \text{ULN}</math> auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl dieser Ereignisse trat während der ersten 3 Behandlungsmonate auf. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa<sup>®</sup> wurde berichtet, dass bei drei Patienten mit AST/ALT-Erhöhungen von Grad 3 – 4 eine arzneimittelbedingte Leberschädigung festgestellt wurde. Gleichzeitige Erhöhungen der ALT oder AST höher oder gleich <math>3 \times \text{ULN}</math> und Gesamtbilirubin höher oder gleich <math>2 \times \text{ULN}</math> mit einem normalen Wert der alkalischen Phosphatase traten bei einem Patienten in den klinischen Studien zu Alecensa<sup>®</sup> auf.</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
		<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><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</u></p> <p>In allen klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) wurde bei zwei Patienten mit erhöhten AST/ALT-Spiegeln von Grad 3 – 4 eine arzneimittelbedingte Leberschädigung mittels Leberbiopsie festgestellt. Darüber hinaus trat bei einem Patienten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 4 einer arzneimittelbedingten Leberschädigung auf. Zwei dieser Fälle führten zum Absetzen der Behandlung mit Alecensa®. Die Nebenwirkungen erhöhte AST- und ALT-Spiegel (15 % bzw. 14 %) wurden bei Patienten, die im Rahmen der klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) mit Alecensa® behandelt wurden berichtet. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Ereignisse von Grad <math>\geq 3</math> wurden bei 3,7 % bzw. 3,7% 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 1,5 % bzw. 3,0 % der Patienten) oder einer Dosisreduktion (2,2 % bzw. 1,2 %) zurück. Bei 1,2 % bzw. 1,5 % der Patienten führten AST- oder ALT-Erhöhungen zu einem Absetzen der Behandlung mit Alecensa®. In der klinischen Phase-III-Studie BO28984 wurden ALT- oder AST-Erhöhungen von Grad 3 oder 4 jeweils bei 5 % der Patienten, die Alecensa® erhielten, gegenüber 15 % und 11 % der Patienten, die Crizotinib erhielten berichtet.</p> <p>In den klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) wurden bei 18 % 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 die Mehrzahl bildete sich nach Dosisanpassung zurück. Bei 5,2 % der Patienten führten Erhöhungen der Bilirubinwerte zu Dosisanpassungen und bei 1,5 % der Patienten führten die Erhöhungen der Bilirubinwerte zu einem Absetzen der Behandlung mit Alecensa®. In der klinischen Phase-III-Studie BO28984 traten Bilirubin-Erhöhungen von Grad 3 oder 4 bei 3,3 % der Patienten, die Alecensa® erhielten auf, aber bei keinem Patienten unter Crizotinib.</p>



Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
Bradykardie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassung)</u></p> <p>Bradykardie<sup>a</sup> Grad 2 oder Grad 3 (symptomatisch, kann schwer und medizinisch signifikant sein, medizinische Intervention indiziert): Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Bradykardie auf Grad <math>\leq 1</math> (asymptomatisch) oder bis zum Anstieg der Herzfrequenz auf <math>\geq 60</math> bpm. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die bekanntermaßen Bradykardie verursachen können sowie begleitende blutdrucksenkende Arzneimittel überprüfen.</p> <p>Wenn ein gleichzeitig angewendetes mitverursachendes Arzneimittel identifiziert und dessen Anwendung abgebrochen oder dessen Dosis angepasst wurde, Wiederaufnahme der Behandlung mit der vorherigen Dosis nach Besserung der Bradykardie auf Grad <math>\leq 1</math> (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf <math>\geq 60</math> 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 (siehe Tabelle 1) nach Besserung der Bradykardie auf Grad <math>\leq 1</math> (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf <math>\geq 60</math> bpm.</p> <p>Bradykardie<sup>a</sup> Grad 4 (lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert):</p> <p>Behandlung mit Alecensa<sup>®</sup> 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 <math>\leq 1</math> (asymptomatisch) oder nach Anstieg der Herzfrequenz auf <math>\geq 60</math> bpm, mit regelmäßiger Überwachung, wie klinisch indiziert.</p> <p>Bei Wiederauftreten Behandlung mit Alecensa<sup>®</sup> dauerhaft abbrechen.</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>Unter Behandlung mit Alecensa<sup>®</sup> kann eine symptomatische 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<sup>®</sup> muss, wie in Tabelle 2 beschrieben, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5, „P-gp-Substrate“ und „BCRP-Substrate“).</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Fälle von Bradykardie (8,9 %) von Grad 1 oder 2 wurden bei Patienten berichtet, die in den klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) mit Alecensa® behandelt wurden. Bei keinem Patienten traten Ereignisse eines Schweregrades <math>\geq 3</math> auf. 66 von 365 behandelten Patienten (18 %) hatten nach Einnahme von Alecensa® eine Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute (bpm). In der klinischen Phase-III-Studie BO28984 hatten 15 % der mit Alecensa® behandelten Patienten nach der Gabe (post-Dosis) eine Herzfrequenz unter 50 bpm gegenüber 20 %, der mit Crizotinib behandelten Patienten. 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> <p><b>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</b></p> <p>Spezifische Empfehlungen zur Dosismodifikation bei symptomatischer Bradykardie werden in Abschnitt 4.2 und 4.4 aufgeführt.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</b></p> <p>Keine.</p> <p>Nicht-interventionelle PASS: Umfrage für Verschreiber</p>
Schwere Myalgie und Kreatin-Phosphokinase (CPK)-Erhöhung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b></p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Dosisanpassung)</u></p> <p>Erhöhung der CPK <math>&gt; 5 \times</math> ULN:</p> <p>Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder <math>\leq 2,5 \times</math> ULN, danach die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.</p> <p>Erhöhung der CPK <math>&gt; 10 \times</math> ULN oder eine erneute Erhöhung der CPK <math>&gt; 5 \times</math> ULN:</p> <p>Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf den Ausgangswert oder <math>\leq 2,5 \times</math> ULN, danach mit der reduzierten Dosis gemäß Tabelle 1 fortsetzen.</p> <p><u>Fachinformaton Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa® wurden Myalgien oder Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems einschließlich Ereignissen von Grad 3 bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa® traten CPK-Erhöhungen, einschließlich Ereignisse von Grad 3, auf (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer CPK-Erhöung von Grad 3 betrug in den klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) 14 Tage.</p>



Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
	Zusätzliche Pharmakovigilanz	<p>Patienten sollten angewiesen werden, über unerklärliche Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit oder Schwächegefühl zu berichten. Im ersten Behandlungsmonat sind CPK-Spiegel alle 2 Wochen zu bestimmen bzw. bei Patienten mit Symptomen wie jeweils klinisch indiziert. Basierend auf dem Schweregrad der CPK-Erhöhung ist die Behandlung mit Alecensa® zu unterbrechen und danach wieder mit der ursprünglichen oder mit reduzierter Dosis aufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><u>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Fälle von Myalgie (28 %), einschließlich Myalgie-Ereignisse (22 %) sowie Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (7,4 %) wurden bei Patienten berichtet, die in den klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) mit Alecensa® behandelt wurden. Die Mehrzahl der Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Bei 3 Patienten (0,7 %) traten Ereignisse von Grad 3 auf. Eine Dosisanpassung der Behandlung mit Alecensa® aufgrund dieser unerwünschten Ereignisse war nur bei 2 Patienten (0,5 %) erforderlich. Die Behandlung mit Alecensa® wurde bei keinem dieser Ereignisse von Myalgie abgesetzt. In den klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) zu Alecensa® traten Erhöhungen der CPK bei 43 % von 362 Patienten, bei denen CPK-Laborwerte vorlagen, auf. Die Inzidenz der CPK-Erhöhlungen von Grad 3 betrug 3,7 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer CPK-Erhöhung von Grad 3 betrug in den klinischen Studien (NP28761, NP28673, BO28984) 14 Tage. Dosisanpassungen aufgrund von CPK-Erhöhlungen waren bei 3,2 % der Patienten erforderlich, ein Absetzen der Behandlung mit Alecensa® wegen einer CPK-Erhöhung trat nicht auf. Schwere Myalgien wurden in der klinischen Studie BO28984 nicht berichtet. Erhöhungen der CPK von Grad 3 wurden bei 2,6 % der Patienten, die Alecensa® erhielten, und bei 1,3 % der Patienten, die Crizotinib erhielten, berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer CPK-Erhöhung von Grad 3 betrug in der zulassungsrelevanten klinischen Phase-III-Studie BO28984 (ALEX) 27,5 Tage bzw. 369 Tage.</p> <p><b>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</b></p> <p>Empfehlungen zur Überwachung spezifischer Symptome und der CPK-Spiegel, einschließlich Periodizität, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Spezifische Empfehlungen zur Dosismodifikation bei CPK-Erhöhung werden in Abschnitt 4.2 und 4.4 aufgeführt.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</b></p> <p>Keine.</p> <p>Nicht-interventionelle PASS: Umfrage für Verschreiber</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
Embryo-fetale Toxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b>  <u>Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</u>  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.</p> <p>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).  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>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.</p> <p>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).</p> <p><b>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</b>  Spezifische Patientenempfehlungen, einschließlich eines entsprechenden Zeitraums, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Die routinemäßigen Aktivitäten enthalten einen Fragebogen (guided questionnaire) im Falle einer Schwangerschaft während der Alectinib-Behandlung.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</b>  Keine.</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (RMP und Fachinformation)
Langzeit-sicherheit	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b> Keine.</p> <p><b>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</b> Keine.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</b> Keine.</p>
Behandlung von Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz</p>	<p><b>Routinemäßige Risikokommunikation:</b> <u>Fachinformation Abschnitt 4.2 (Art und Dauer der Anwendung, spezielle Patientengruppen)</u> 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). <u>Fachinformation Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften; Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen)</u> 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. Die Pharmakokinetik von Alectinib und M4 wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.</p> <p><b>Empfohlene routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung durch spezifische klinische Maßnahmen:</b> Keine.</p> <p><b>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</b> Keine.</p> <p>Studie NP29783</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 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: EPAR Product Information (deutsch), Risk-Management-Plan (EU-RMP) und die Fachinformation von Alectinib. [1-3]

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Roche. Alecensa<sup>®</sup>: Fachinformation. Stand: 12.2017. 2017.
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Alectinib: EPAR Product Information Draft. Stand: 12.2017. 2017.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Alectinib: EU RMP V.2.2. - Risk-management plan to the European Medicines Agency. 2016.