



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Crizotinib

Vom 2. Mai 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	14
6. Anhang	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
B. Bewertungsverfahren.....	36
1. Bewertungsgrundlagen	36
2. Bewertungsentscheidung	36
2.1. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2. Nutzenbewertung	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	41
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1. Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH	44
5.2. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	110
5.3. Stellungnahme Frau Doris C. Schmitt Arzt-Patienten-Kommunikation.....	127
5.4. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	132

5.5	Stellungnahme der Pneumologisch Onkologischen Arbeitsgemeinschaft.....	147
5.6	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	153
5.7	Stellungnahme PD Dr. Reck (Lungenklinik Grosshansdorf) in Vertretung	158
5.8	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	162
5.9	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	174
5.10	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittel	180
5.11	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	191
5.12	Stellungnahme der onkologischen Spitzenzentren	198
5.13	Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie.....	213
5.14	Stellungnahme von Patient - Anonymisiert.....	223
5.15	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie	227
5.16	Stellungnahme der Deutschen für Pneumologie und Beatmungsmedizin.....	231
D.	Anlagen.....	235
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	235
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	262
3.	Auswertungen der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen.....	281

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Crizotinib wurde am 15. November 2012 erstmals in den Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA am 15. November 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung von Crizotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten vorgelegt. Mit Schreiben vom 27. März 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung dieser Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Dossier beauftragt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Crizotinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crizotinib (Xalkori®) gemäß Fachinformation:

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), ist Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen die chirurgische Resektion sowie die Radiotherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumohistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. ALK-positive Tumoren sind in der Regel EGFR-negativ und weisen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf.
Für Patienten, bei denen nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, gilt eine Monochemotherapie als Standard. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Entscheidungskriterien, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden. Da ALK-positive Tumoren in der Regel EGFR-negativ sind, kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren, nicht in Betracht.
Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt. Dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).
- zu 5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie (PROFILE 1007-Studie) sowie weitere Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden und nicht vergleichenden Studien herangezogen. Diese weiteren Studien enthalten keine für die Fragestellung relevanten Informationen, die über die randomisierte, kontrollierte Studie hinausgehen. Der vorliegenden Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der PROFILE 1007-Studie zugrunde gelegt. Bei der PROFILE 1007-Studie handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Crizotinib direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, also einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, verglichen wird. Da es sich bei der PROFILE 1007-Studie um eine derzeit noch laufende Studie handelt, liegen dieser Bewertung die Ergebnisse einer Interimsanalyse, mit Datenschnitt vom 30.03.2012, zugrunde. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Maßgeblich für diese Einschätzung sind das unverblindete Studiendesign sowie der hohe Anteil an Patienten (62 %), die im Studienverlauf aus der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind (Cross-over). Da der vorliegenden Bewertung nur eine Studie zugrunde liegt und die Aussagekraft auf Endpunktebene zudem durch ein hohes Verzerrungspotenzial abgeschwächt wird, können maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aus-sagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) abgeleitet werden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Crizotinib wie folgt bewertet:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizotinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung sowie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird, was insgesamt als für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung zu werten ist.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einer Interimsanalyse der noch laufenden PROFILE 1007-Studie mit Datenschnitt vom 30.03.2012. Eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. In der Studie ist ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt (Cross-over), die in die Auswertung zum Gesamtüberleben mit einbezogen worden sind. Die hierdurch potenziell hervorgerufene starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.

Morbidität (Symptomatik)

Für die Bewertung der Symptomatik werden die Symptomskalen aus den Fragebögen E-ORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 herangezogen, mit denen in der PROFILE 1007-

Studie, neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, generelle Symptome einer Krebserkrankung bzw. spezifische Symptome bei Lungenkrebs erhoben worden sind. Hinsichtlich der verschiedenen vorliegenden Auswertungen werden für die Bewertung die Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium herangezogen.

Die Verbesserung der Symptomatik wird durch den Anteil von Patienten mit einer Verbesserung von 10 Punkten beschrieben. Zur Beurteilung einer Verschlechterung der Symptomatik wird der kombinierte Endpunkt aus Atemnot, Schmerzen (Brust) und Husten in die Bewertung einbezogen, der die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Response um 10 Punkte beschreibt. Die Responderanalysen zeigen bei der Verbesserung der Symptomatik einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Crizotinib für die Symptome Atemnot, Schmerz, Husten, Müdigkeit und Appetitverlust. Bei der Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich anhand des kombinierten Endpunkts aus Atemnot, Schmerz und Husten ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib.

Zusammengenommen ergibt sich in Bezug auf die Symptome Atemnot, Schmerz und Husten ein Zusatznutzen, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird. Weil Ausgangswerte von 33 bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 eine gering ausgeprägte Symptomatik bedeuten und die beobachteten Mittelwerte durchgehend unter oder nur geringfügig über diesem Wert lagen, werden die mittels der Fragebögen erfassten Symptome als nicht schwerwiegende Symptome eingeschätzt. Dennoch handelt es sich bei den Symptomen Husten und insbesondere bei Atemnot und Schmerz vor dem Hintergrund der Grunderkrankung um für den Patienten bedeutsame Symptome. Zudem sind die Effektstärken zu berücksichtigen, die eine deutliche Verbesserung aufzeigen.

Der Endpunkt "Objektive Ansprechrate" wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Crizotinib. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Weiterhin fehlt eine Ergebnisdarstellung zu der Einzelkomponente Morbidität ("Beurteilung des Tumorstatus") und die Erhebung erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hier hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

In der PROFILE 1007-Studie wurden tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt erhoben. Demnach besteht keine Notwendigkeit das progressionsfreie Überleben als Hilfsparameter zur Bewertung der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verwenden. Allerdings ergeben sich durch die Abhängigkeit der Endpunkterhebungen vom progressionsfreien Überleben zwischen den Studienarmen unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungszeiträume. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" zwar abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen, da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen hiervon unberührt bleibt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der PROFILE 1007-Studie die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D verwendet. Die Ergebnisse aus dem EQ-5D-Fragebogen werden nicht für die Bewertung herangezogen, aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten, ca. 40 % der eingeschlossenen Patienten, die bislang in die Auswertung einbezogen werden konnten. Hinsichtlich der betreffenden Subskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 liegen verschiedenen Auswertungen der Ergebnisse vor. In Analogie zur Bewertung der Subskalen zur Symptomatik, werden die Responderanalysen herangezogen. Für 5 von 6 Skalen bzw. Endpunkten liegt ein statistisch

signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Crizotinib vor. Nur für die kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angesichts der Effektstärken, die, wenngleich zwischen den Endpunkten variierend, auf eine deutliche und nicht nur moderate Verbesserung der Lebensqualität schließen lassen, und unter Berücksichtigung der einheitlichen Effektrichtung bei allen statistisch signifikanten Unterschieden, ergibt sich auf Endpunktebene ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird.

Nebenwirkungen

Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Für den Endpunkt "Auswahl häufiger UEs" zeigen sich statistisch signifikant unterschiedliche Effekte sowohl zuungunsten als auch zugunsten von Crizotinib. Die unter Crizotinib stark vermehrt auftretenden Sehstörungen (absolute Differenz: +50,5 %) sind hierbei hervorzuheben. Allerdings handelt es sich überwiegend um Sehstörungen der Schweregrade 1 und 2 (CTCAE-Klassifikation). Für die schweren unerwünschten Ereignisse (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied, mit einer absoluten Differenz von 10,8 % mehr Ereignissen, zuungunsten der Behandlung mit Crizotinib vor. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch das im Crizotinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapiearm mehr als doppelt so lange progressionsfreie Überleben zu berücksichtigen. In der zeitadjustierten Auswertung, welche die daraus resultierende längere Behandlungsdauer im Crizotinib-Arm berücksichtigt, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt mehr.

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) traten unter Crizotinib bei Betrachtung der Ereignisraten ohne Zeitadjustierung signifikant mehr SUE auf (absolute Differenz: +13,8 %). Der signifikante Unterschied bleibt auch nach Abzug der fatalen SUE wegen Progress bestehen. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich demgegenüber jedoch kein signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt. Für den Endpunkt "SUEs ohne fatale SUE" liegt kein signifikanter Unterschied vor. Angesichts der rapiden Krankheitsprogression und unter Berücksichtigung, dass fatale SUE bereits in den Endpunkt Gesamtüberleben eingehen, wird die Nicht-Berücksichtigung von fatalen SUE bzw. fatalen SUE wegen Progress als eine adäquate Betrachtungsweise in der Bewertung der SUE eingeschätzt.

Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der PROFILE 1007-Studie, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen, als hoch verzerrt anzusehen sind. Wenngleich Unsicherheiten bezüglich der Validität der vorgelegten zeitadjustierten Auswertung bestehen, so handelt es sich um eine mögliche Option, dem Ungleichgewicht bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zu begegnen. Unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte, und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt nicht als schwerwiegend eingestuft.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden, jedoch bedeutsamen Symptomen vor. Für das Gesamtüberleben ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das Gesamtüberleben wird für die vorliegende Indikation als ein bedeutender Endpunkt angesehen. Das Ergebnis für diesen Endpunkt führt, unter Berücksichtigung des Cross-overs nach Tumorprogression in die Crizotinib-Behandlungsgruppe mit der möglichen Folge, dass Überlebensunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht erfasst werden, zu keiner Änderung in der Gesamtbetrachtung. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund der erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität und der Schwere der Erkrankung nicht als schwerwiegend bewertet, so dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt wäre. Somit wird in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt, dessen Ausmaß als "beträchtlich" eingestuft wird. Eine Einstufung des Ausmaßes

als "erheblich" ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nicht erzielt wird.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien vor, die Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten erlauben, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist daher nicht belegt.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Crizotinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Das Arzneimittel Xalkori® mit dem Wirkstoff Crizotinib wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Die Befristung findet ihren Grund darin, dass es sich bei der Zulassung von Crizotinib um eine bedingte Zulassung gemäß Art. 14 Abs. 7 Verordnung (EG) 726/2004 i.V.m. Art. 4 VO (EG) Nr. 507/2006 handelt. Danach kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels vorbehaltlich besonderer Bedingungen erteilt werden, die jährlich von der EMA neu beurteilt werden. Gemäß Art. 4 VO (EG) kann eine bedingte Zulassung erteilt werden, wenn die nachfolgend unter Buchst. a) bis d) aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind, obwohl keine umfassenden klinischen Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt wurden:

- a) Das in Artikel 1 Nummer 28a der Richtlinie 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels ist positiv;
- b) der Antragsteller ist voraussichtlich in der Lage, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern;
- c) eine medizinische Versorgungslücke kann geschlossen werden;
- d) der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, überwiegt die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten.

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs.7 VO 726/2004 i.V.m. Art.6 Abs.1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Xalkori® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist von 2 Jahren als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderen, dass Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus den zum Zeitpunkt der Zulassung noch laufenden Studien, detaillierte Analysen zu Ergebnissen

der Behandlung nach Progress in Studie 1007 sowie ein Sicherheitsreview zu hepatischen Störungen vorgelegt werden.¹

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Crizotinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Crizotinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Crizotinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben basieren auf der Herleitung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers mit Ausnahme des Berechnungsschrittes, mit dem Patienten mit ECOG-Status 2 auf die beiden Patientengruppen aufgeteilt werden. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird bei der Zuordnung der Patienten in die einzelnen ECOG-Stadien auf die Studie von Vardy et al. (2009) Bezug genommen. Der Studie zufolge lag bei 21,3 % der Patienten ein ECOG-Status 2 vor. Für eine definitive Aussage bezüglich der Größe der Patientengruppen ist jedoch fraglich, wie sich die Patienten mit ECOG-Status 2 auf die beiden Patientengruppen aufteilen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden 90 % der Patienten mit ECOG-Status 2 der Gruppe Patienten zugeordnet, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Dieser Anteil erscheint jedoch unter Berücksichtigung der Zulassungsstudien als zu hoch. Die drei Studien auf denen die Zulassung von Crizotinib beruht (PROFILE 1001, 1005 und 1007), berücksichtigen im Wesentlichen Patienten mit ECOG-Status 0 bis 2. Unter Verwendung der Daten von Vardy et al. beträgt der Anteil der Patienten mit ECOG-Status 2 in dieser Gruppe somit 26,4 %. Wenn der Anteil der Patienten mit ECOG-Status 2, die potenziell eine Chemotherapie erhalten könnten, tatsächlich 90 % betrüge, so hätte der Anteil der ECOG-2-Patienten in den Studien 23,8% betragen müssen. In den drei oben zitierten Studien betrug der Anteil der berücksichtigten ECOG-2-Patienten jedoch nur 8% bis 16,7%. Unter Berücksichtigung der in den Zulassungsstudien genannten ECOG-Status 2-Patienten entfallen von den ca. 480 Patienten in der Zielpopulation ca. 340 Patienten auf die Gruppe „Chemotherapie“ und ca. 140 Patienten auf die Gruppe Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittel-spezifischen Besonderheiten erfordert die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Xalkori® eine entsprechende fachliche Qualifikation: Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztin/Facharzt für Lungenheilkunde; an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmender Arzt. Oder die Verordnung erfolgt auf Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.

¹ European Medicines Agency. CHMP assessment report XALKORI. 19. July 2012

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2013).

Ist in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurde eine KOF von 1,89 m² zugrunde gelegt. Die KOF wurde mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75,6 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2009 errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der 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 bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für ein ALK-Nachweisverfahren wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass sowohl Patienten, die mit Crizotinib, als auch Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf ein ALK-positives NSCLC getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Deutschland GmbH hat mit Schreiben vom 22. März 2012, eingegangen am 23. März 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss

Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Mai 2012 statt.

Am 26. Juni 2012 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 6. August 2012 mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. Oktober 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. November 2012 eingereicht. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers und Beginn des Bewertungsverfahrens nach 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 war der 15. November 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Crizotinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 26. März 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. April 2012 2. Mai 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juni 2012	Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. April 2013 16. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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

Vom 2. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Crizotinib wie folgt ergänzt:**

Crizotinib

Beschluss vom: 2. Mai 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ²	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Mortalität			
Gesamtüberleben ³	HR: 1,02 [0,68; 1,54]		0,539
Morbidität Verbesserung der Symptomatik: (1) EORTC QLQ-LC13 ⁴			
Atemnot	RR: 2,26 [1,51; 3,36]	39,1 % vs. 17,3 % AD = +21,8 %	<0,001
Schmerz (Brust)	RR: 1,79 [1,26; 2,56]	40,0 % vs. 22,3 % AD = +17,7 %	0,001
Schmerz (Arm oder Schulter)	RR: 1,72 [1,16; 2,55]	33,5 % vs. 19,5 % AD = +14 %	0,005
Schmerz (andere)	RR: 1,22 [0,90; 1,66]	38,8 % vs. 31,7 %	0,200
Husten	RR: 1,66 [1,27; 2,16]	55,3 % vs. 33,3 % AD = +22%	<0,001
Bluthusten	RR: 0,93 [0,38; 2,28]	5,6 % vs. 6,0 %	0,877
Periphere Neuropathie	RR: 0,97 [0,58; 1,62]	15,5 % vs. 16,0 %	0,909
Mundschmerzen	RR: 1,02 [0,46; 2,23]	7,5 % vs. 7,3 %	0,968
Schluckbeschwerden	RR: 1,71 [0,88; 3,33]	13,7 % vs. 8,0 %	0,110
Haarausfall	RR: 1,45 [0,97; 2,19]	28,1 % vs. 19,3 %	0,070

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A12-15)

⁴ Daten aus dem Addendum des IQWiG zu Auftrag A12-15

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ²	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
(2) EORTC QLQ-C30 ⁴			
Atemnot	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	40,7 % vs. 20,5 % AD = +20,2 %	<0,001
Schmerzen	RR: 2,13 [1,49; 3,06]	43,8 % vs. 20,5 % AD = +23,3 %	<0,001
Müdigkeit	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	46,3 % vs. 20,5 % AD = +25,8 %	<0,001
Schlaflosigkeit	RR: 1,27 [0,90; 1,81]	32,9 % vs. 25,8 %	0,170
Appetitverlust	RR: 1,59 [1,09; 2,34]	32,7 % vs. 20,5 % AD = +12,2 %	0,015
Übelkeit und Erbrechen	RR: 0,83 [0,51; 1,36]	15,4 % vs. 18,5 %	0,463
Verstopfung	RR: 0,66 [0,40; 1,09]	13,7 % vs. 20,7 %	0,101
Diarrhoe	RR: 0,89 [0,52; 1,52]	13,6 % vs. 15,3 %	0,660
Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ LC-13 ⁴			
Kombinierter Endpunkt aus Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot	HR: 0,54 [0,40; 0,71]	5,6 Monate (Median) vs. 1,4 Monate (Median) AD = +4,2 Monate	<0,001
Progressionsfreies Überle- ben ⁵	HR: 0,487 [0,371-0,638]	7,7 Monate (Median) vs. 3,0 Monate (Median) AD = +4,7 Monate	<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30): ⁴			

⁵ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ²	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität	RR: 2,06 [1,44; 3,00]	42,6 % vs. 20,7 % AD = +21,9 %	<0,001
Körperliche Funktion	RR: 2,28 [1,38; 3,76]	27,2 % vs. 11,9 % AD = +15,3 %	0,001
Rollenfunktion	RR: 2,12 [1,35; 3,32]	30,9 % vs. 14,6 % AD = +16,3 %	0,001
Emotionale Funktion	RR: 1,54 [1,09; 2,19]	37,0 % vs. 24,0 % AD = +13 %	0,013
Kognitive Funktion	RR: 1,03 [0,65; 1,62]	19,1 % vs. 18,7 %	0,916
Soziale Funktion	RR: 1,55 [1,12; 2,13]	41,4 % vs. 26,7 % AD = +14,7 %	0,006
Generisches Instrument (EQ-5D)	keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar		
Nebenwirkungen			
(1) Auswertung nach Ereignisraten			
UEs gesamt ³	RR: 1,02 [1,00; 1,04]	100 % vs. 98,2 %	0,084
SUEs ³	RR: 1,59 [1,14; 2,22]	37,2 % vs. 23,4 % AD = +13,8 %	0,005
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress ⁶	RR: 1,45 [1,01; 2,08]	31,4 % vs. 21,6 % AD = +9,8 %	0,041
SUEs – ohne fatale SUE ⁶	RR: 1,38 [0,95; 2,00]	29,1 % vs. 21,1 %	0,083
Schwere UEs ⁶ (CTCAE-Grad 3 und 4)	RR: 1,24 [1,002; 1,53]	56,4 % vs. 45,6 % AD = + 10,8 %	0,048
Therapieabbruch wegen UEs ³	RR: 1,30 [0,79; 2,14]	17 % vs. 14 %	0,331

⁶ Daten aus der Auswertung der Ergebnisse der Stellungnahme

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ²	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Auswahl häufiger UEs: ^{3,7}			
Sehstörungen	RR: 6,40 [3,95; 10,37]	59,9 % vs. 9,4 % AD = +50,5 %	<0,001
Diarrhoe	RR: 3,10 [2,23; 4,32]	59,9 % vs. 19,3 % AD = +40,6 %	< 0,001
Übelkeit	RR: 1,46 [1,15; 1,85]	54,7 % vs. 37,4 % AD = +17,3 %	0,001
Erbrechen	RR: 2,65 [1,85; 3,81]	46,5 % vs. 17,5 % AD = +29,0 %	<0,001
Verstopfung	RR: 1,86 [1,34; 2,58]	42,4 % vs. 22,8 % AD = +19,6 %	<0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	keine Ergebnisse verfügbar		

Endpunkt	Verhältnis der Inzi- denzraten / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Personen- jahre	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
(2) Auswertung nach Anzahl der Personen mit mindestens einem Ereignis unter Berücksichtigung von Personenjahren (Zeitadjustierte Auswertung) ⁶			
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress	0,72 [0,48; 1,10]	31,4 % / k.A. vs. 21,6 % / k.A.	0,127
SUEs – ohne fatale SUE	0,69 [0,45; 1,05]	29,1 % / k.A. vs. 21,1 % / k.A.	0,086
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	0,75 [0,56; 1,01]	56,4 % / k.A. vs. 45,6 % / k.A.	0,062
Auswahl häufiger UEs:			

⁷ Ereignisse, die bei ≥ 15 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind und die auf Basis der Fachinformationen als relevant betrachtet werden.

Sehstörungen	9,13 [5,39;15,45]	59,9 % / 42,05 vs. 9,4 % / 59,61	<0,0001
Diarrhoe	3,12 [2,11; 4,62]	59,9 % / 55,75 vs. 19,3 % / 55,75	<0,0001
Übelkeit	1,03 [0,75; 1,42]	54,7 % / 59,59 vs. 37,4 % / 41,90	0,843
Erbrechen	1,93 [1,27; 2,94]	46,5 % / 73,88 vs. 17,5 % / 53,48	0,0021
Verstopfung	1,05 [0,72; 1,56]	42,4 % / 87,77 vs. 22,8 % / 49,43	0,790
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,36 [0,25; 0,55]	34,9 % / 92,98 vs. 43,9 % / 41,45	<0,0001

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D = EuroQuol-5D; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; HR = Hazard Ratio; RR: relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Es wurden keine Daten für diese Patientengruppe vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Anzahl: ca. 340 Patienten

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Anzahl: ca. 140 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xalkori® (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. März 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Die Behandlung mit Xalkori® sollte durch einen Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten mit antineoplastischen Arzneimitteln hat (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztin/Facharzt für Lungenheilkunde sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) veranlasst und begleitet werden oder auf Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin verordnet werden.

Von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sowie Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie. Für diese Patientengruppen liegen nur begrenzt Informationen zur Beurteilung der Therapie mit Crizotinib vor.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muß vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Sicherheitsinformationen in Bezug auf QTc-Verlängerungen, Sehstörungen sowie CYP3A4-abhängige Wechselwirkungen enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie ein Patienten-Notfallausweis zu übergeben.

Xalkori® wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie vorlegen muss, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib im Vergleich zu anderen Chemotherapien verglichen wird. Des Weiteren sind auch aktualisierte Ergebnisse der beiden einarmigen Studien der Zulassungsbehörde einzureichen, darunter insbesondere Daten zur Sicherheit, zum Überleben sowie zum Zeitraum, in dem sich die Erkrankung nicht verschlimmert.

4. Therapiekosten

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus	17 Zyklen ⁸	1	17
Pemetrexed	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x täglich	17 Zyklen ⁸	1	17

⁸ rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Crizotinib	200 250	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel	20 80 160	75 mg/m ²	141,75 mg ⁹	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	100 500	500 mg/m ²	945 mg ⁹	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

⁹ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Crizotinib	7276,50 € XALKORI Hartkapseln; 60 St.	6332,05 € [2,05 € ¹⁰ ; 942,40 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1556,03 € DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konzentrat; 16 ml	1480,61 € [2,05 € ¹⁰ ; 73,37 € ¹¹]
Pemetrexed	2533,05 € ALIMTA 500 mg Pulver; 1 St.	1925,31 € [2,05 € ¹⁰ ; 605,69 € ¹¹]

¹⁰ Rabatt nach § 130 SGB V

¹¹ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemetrexed	Prämedikation: 2 x 4 mg Dexamethason, oral	3,35 €	3	51	170,85 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Crizotinib	82316,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Docetaxel	25170,37 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65460,54 € 170,85 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1343 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Crizotinib	200 250	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	patientenindividuell unterschiedlich					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungs- größe)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Crizotinib	7276,50 € XALKORI Hartkapseln; 60 St.	6332,05 € [2,05 € ¹⁰ ; 942,40 € ¹¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Crizotinib	82316,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2013 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. Mai 2015 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung
von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Crizotinib**

Vom 2. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Crizotinib wie folgt ergänzt:

Crizotinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Endpunkt	Effektschätzer/ [95 %-KI]	Ereignisanteil/ Absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Mortalität			
Gesamtüberleben ²	HR: 1,02 [0,68; 1,54]		0,539
Morbidität			
Verbesserung der Symptomatik: (1) EORTC QLQ-LC13 ³			
Atemnot	RR: 2,26 [1,51; 3,36]	39,1 % vs. 17,3 % AD = +21,8 %	< 0,001

¹ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A12-15)

³ Daten aus dem Addendum des IQWiG zu Auftrag A12-15



Endpunkt	Effektschätzer/ [95 %-KI]	Ereignisanteil/ Absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
	Cisplatin vs. Chemotherapie		
Schmerz (Brust)	RR: 1,79 [1,26; 2,56]	40,0 % vs. 22,3 % AD = +17,7 %	0,001
Schmerz (Arm oder Schulter)	RR: 1,72 [1,16; 2,55]	33,5 % vs. 19,5 % AD = +14 %	0,005
Schmerz (andere)	RR: 1,22 [0,90; 1,66]	38,8 % vs. 31,7 %	0,200
Husten	RR: 1,66 [1,27; 2,16]	55,3 % vs. 33,3 % AD = +22 %	< 0,001
Bluthusten	RR: 0,93 [0,58; 2,28]	5,6 % vs. 6,0 %	0,877
Periphere Neuropathie	RR: 0,97 [0,58; 1,62]	15,5 % vs. 16,0 %	0,909
Mundschmerzen	RR: 1,02 [0,46; 2,23]	7,5 % vs. 7,3 %	0,968
Schluckbeschwerden	RR: 1,71 [0,88; 3,33]	13,7 % vs. 8,0 %	0,110
Haarausfall	RR: 1,45 [0,97; 2,19]	28,1 % vs. 19,3 %	0,070
(2) EORTC QLQ-C30²			
Atemnot	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	40,7 % vs. 20,5 % AD = +20,2 %	< 0,001
Schmerzen	RR: 2,13 [1,49; 3,06]	43,8 % vs. 20,5 % AD = +23,3 %	< 0,001
Müdigkeit	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	46,3 % vs. 20,5 % AD = +25,8 %	< 0,001
Schiasiosigkeit	RR: 1,27 [0,90; 1,81]	32,9 % vs. 25,8 %	0,170
Appetitverlust	RR: 1,59 [1,09; 2,34]	32,7 % vs. 20,5 % AD = +12,2 %	0,015
Übelkeit und Erbrechen	RR: 0,83 [0,51; 1,36]	15,4 % vs. 18,5 %	0,463
Verstopfung	RR: 0,66 [0,40; 1,09]	13,7 % vs. 20,7 %	0,101
Diarrhoe	RR: 0,89 [0,52; 1,52]	13,6 % vs. 15,3 %	0,660
Verschlechterung der Symptomatik EORTC QLQ LC-13 ²			
Kombinierter Endpunkt aus Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot	HR: 0,54 [0,40; 0,71]	5,6 Monate (Median) vs. 1,4 Monate (Median) AD = +4,2 Monate	< 0,001
Progressionsfreies Überleben ⁴	HR: 0,487 [0,371-0,636]	7,7 Monate (Median) vs. 3,0 Monate (Median) AD = +4,7 Monate	< 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30): ³			
Globaler Gesundheitsstatus/ge- sundheitsbezogene Lebensqualität	RR: 2,06 [1,44; 3,00]	42,6 % vs. 20,7 % AD = +21,9 %	< 0,001
Körperliche Funktion	RR: 2,28 [1,38; 3,76]	27,2 % vs. 11,9 % AD = +15,3 %	0,001

⁴ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens.



Endpunkt	Effektschätzer/ [95 %-KI]	Ereignisanteil/ Absolute Differenz (AD) ¹	p-Wert
	Cizotinib vs. Chemotherapie		
Rollenfunktion	RR: 2,12 [1,35; 3,32]	30,9 % vs. 14,6 % AD = +16,3 %	0,001
Emotionale Funktion	RR: 1,54 [1,09; 2,19]	37,0 % vs. 24,0 % AD = +13 %	0,013
Kognitive Funktion	RR: 1,03 [0,65; 1,62]	19,1 % vs. 18,7 %	0,916
Soziale Funktion	RR: 1,55 [1,12; 2,13]	41,4 % vs. 26,7 % AD = +14,7 %	0,006
Generisches Instrument (EQ-5D)	keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar		

Nebenwirkungen**(1) Auswertung nach Ereignisraten**

UEs gesamt ²	RR: 1,02 [1,00; 1,04]	100 % vs. 98,2 %	0,084
SUEs ²	RR: 1,59 [1,14; 2,22]	37,2 % vs. 23,4 % AD = +13,8 %	0,005
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress ²	RR: 1,45 [1,01; 2,08]	31,4 % vs. 21,6 % AD = +9,8 %	0,041
SUEs – ohne fatale SUE ²	RR: 1,38 [0,95; 2,00]	29,1 % vs. 21,1 %	0,083
Schwere UEs ² (CTCAE-Grad 3 und 4)	RR: 1,24 [1,002; 1,53]	56,4 % vs. 45,6 % AD = + 10,8 %	0,048
Therapieabbruch wegen UEs ²	RR: 1,30 [0,79; 2,14]	17 % vs. 14 %	0,331

Auswahl häufiger UEs:^{2, 3}

Sehstörungen	RR: 6,40 [3,95; 10,37]	59,9 % vs. 9,4 % AD = +50,5 %	< 0,001
Diarrhoe	RR: 3,10 [2,23; 4,32]	59,9 % vs. 19,3 % AD = +40,6 %	< 0,001
Übelkeit	RR: 1,46 [1,15; 1,85]	54,7 % vs. 37,4 % AD = +17,3 %	0,001
Erbrechen	RR: 2,65 [1,85; 3,81]	46,5 % vs. 17,5 % AD = +29,0 %	< 0,001
Verstopfung	RR: 1,86 [1,34; 2,58]	42,4 % vs. 22,8 % AD = +19,6 %	< 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	keine Ergebnisse verfügbar		

Endpunkt	Verhältnis der Inzidenzraten/ [95 %-KI]	Ereignisanteil/Personenjahre	p-Wert
	Cizotinib vs. Chemotherapie		
(2) Auswertung nach Anzahl der Personen mit mindestens einem Ereignis unter Berücksichtigung von Personeng Jahren (Zeitadjustierte Auswertung)⁴			
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress	0,72 [0,48; 1,10]	31,4 % / k.A. vs. 21,6 % / k.A.	0,127
SUEs – ohne fatale SUE	0,69 [0,45; 1,05]	29,1 % / k.A. vs. 21,1 % / k.A.	0,086

² Daten aus der Auswertung der Ergebnisse der Stellungnahme³ Ereignisse, die bei ≥ 15 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind und die auf Basis der Fachinformationen als relevant betrachtet werden.



Endpoint	Verhältnis der Inzidenzraten/ [95 %-KI]	Ereignisanteil/Personenjahre	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	0,75 [0,56; 1,01]	56,4 % / k.A. vs. 45,6 % / k.A.	0,062
Auswahl häufiger UEs:			
Sehstörungen	9,13 [5,39; 15,45]	59,9 % / 42,05 vs. 9,4 % / 59,61	< 0,0001
Diarrhoe	3,12 [2,11; 4,62]	59,9 % / 55,75 vs. 19,3 % / 55,75	< 0,0001
Übelkeit	1,03 [0,75; 1,42]	54,7 % / 59,59 vs. 37,4 % / 41,90	0,843
Erbrechen	1,93 [1,27; 2,94]	46,5 % / 73,88 vs. 17,5 % / 53,48	0,0021
Verstopfung	1,05 [0,72; 1,56]	42,4 % / 87,77 vs. 22,6 % / 49,43	0,790
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,36 [0,25; 0,55]	34,9 % / 92,96 vs. 43,9 % / 41,45	< 0,0001

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D = EuroQol-5D; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; HR = Hazard Ratio; RR: relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Es wurden keine Daten für diese Patientengruppe vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Anzahl: ca. 340 Patienten

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Anzahl: ca. 140 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xalkor[®] (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. März 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Die Behandlung mit Xalkor[®] sollte durch einen Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten mit anti-neoplastischen Arzneimitteln hat (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztin/Facharzt für Lungenheilkunde sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen) veranlasst und begleitet werden oder auf Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin verordnet werden.

Von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sowie Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie. Für diese Patientengruppen liegen nur begrenzt Informationen zur Beurteilung der Therapie mit Crizotinib vor.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Sicherheitsinformationen in Bezug auf QTc-Verlängerungen, Sehstörungen sowie CYP3A4-abhängige Wechselwirkungen enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie ein Patienten-Notfallausweis zu übergeben.

Xalkor[®] wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie vorlegen muss, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib im Vergleich zu anderen Chemotherapien verglichen wird. Des Weiteren sind auch aktualisierte Ergebnisse der beiden



einarmigen Studien der Zulassungsbehörde einzureichen, darunter insbesondere Daten zur Sicherheit, zum Überleben sowie zum Zeitraum, in dem sich die Erkrankung nicht verschlimmert.

4. Therapiekosten

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus	17 Zyklen ⁷	1	17
Pemetrexed	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x täglich	17 Zyklen ⁷	1	17

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Crizotinib	200 250	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel	20 80 160	75 mg/m ²	141,75 mg ⁸	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	100 500	500 mg/m ²	945 mg ⁸	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekeneinheitspreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Crizotinib	7 276,50 € XALKORI Hartkapseln; 60 St.	6 332,05 € [2,05 € ⁹ ; 942,40 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1 556,03 € DOCETAXEL Hospira 10 mg/ml Konzentrat; 16 ml	1 480,61 € [2,05 € ⁹ ; 73,37 € ¹⁰]
Pemetrexed	2 533,05 € ALIMTA 500 mg Pulver; 1 St.	1 925,31 € [2,05 € ⁹ ; 605,69 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

⁷ rechnerisch auf ein Jahr standardisiert⁸ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²⁹ Rabatt nach § 130 SGB V¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pemetrexed	Prämedikation: 2 x 4 mg Dexamethason, oral	3,35 €	3	51	170,85 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Crizotinib	82 316,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Docetaxel	25 170,37 €
Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65 460,54 € 170,85 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1 343 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.	79 €	1	17	1 343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Crizotinib	200 250	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie

BSC patientenindividuell unterschiedlich

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Crizotinib	7 276,50 € XALKORI Hartkapseln; 60 St.	6 332,05 € [2,05 € ¹¹ ; 942,40 € ¹²]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

BSC patientenindividuell unterschiedlich

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Crizotinib	82 316,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

II.

Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2013 in Kraft.
- Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. Mai 2015 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hecken

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V
¹² Rabatt nach § 130a SGB V

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15.11.2012 ein Dossier zum Wirkstoff Crizotinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2. Nutzenbewertung

2.2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.3. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.5. Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\)](#) /
- [Crizotinib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Crizotinib
- **Handelsname:** Xalkori®
- **Therapeutisches Gebiet:** Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.03.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-11-15-D-040)

- [Modul 1 \(151.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-164/2012-11-07_Modul1_Crizotinib.pdf)
- [Modul 2 \(171.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-165/2012-11-07_Modul2_Crizotinib.pdf)
- [Modul 3 \(1.0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-166/2012-11-07_Modul3A_Crizotinib.pdf)
- [Modul 4 \(3.5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-167/2012-11-07_Modul4A_Crizotinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(847,8 kB, PDF\)](#) (<http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-44/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie.pdf>)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Crizotinib (Xalkori®):

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemo-therapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), ist *best supportive care* die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Juni 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiter-entwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(561.9 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.03.2013
- Mündliche Anhörung: 26.03.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **zu übermitteln**.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Crizotinib - 2012-11-15-D-040*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen

Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.03.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Crizotinib - 2012-11-15-D-040* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.03.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.03.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 26.03.2013 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Crizotinib**

Stand: 19.03.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Deutschland GmbH	7. März 2013
Frau Doris Schmitt Arzt-Patienten-Kommunikation	2. März 2013
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	8. März 2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)	6. März 2013
Pneumologisch Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA)	6. März 2013
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	6. März 2013
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG	7. März 2013
Dr. Reck (in Vertretung)	7. März 2013
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	7. März 2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	8. März 2013
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	8. März 2013
Onkologische Spitzenzentren (Dr. Wolf)	8. März 2013
Anonymisiert (Patient)	8. März 2013
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO)	8. März 2013
Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie	12. März 2013.
Stellungnahmen verfristet	
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	18. März 2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Pfizer Deutschland GmbH	Hr. Leverkus
Pfizer Deutschland GmbH	Hr. Dr. Eichhorn
Pfizer Deutschland GmbH	Hr. Dr. Kalanovic
Pfizer Deutschland GmbH	Fr. Dr. Glastetter
Sanofi- Aventis Deutschland GmbH	Hr. Dr. Sievert
Sanofi- Aventis Deutschland GmbH	Fr. Dr. Schmalowsky
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Slawik
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Hr. Dr. Hermann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.	Hr. Prof. Dr. Griesinger
Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft	Hr. Prof Dr. Witt
Medac Pharma GmbH	Hr. Dr. Johannes
Medac Pharma GmbH	Hr. Dr. Drees
Onkologische Spitzenzentren	Hr. Prof. Dr. Wolf
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Ludwig
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Dr. Spehn
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hr. Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1. Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH

Datum	07. März 2013
Stellungnahme zu	Crizotinib / Xalkori®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Präambel zur Stellungnahme</p> <p>Das IQWiG hat am 15. Februar 2013 die Dossierbewertung zu Crizotinib vorgelegt. Pfizer nimmt dazu im Detail Stellung. Die folgenden Ausführungen sollen einen orientierenden Überblick geben und der Zusammenfassung der Stellungnahme dienen.</p> <p>Pfizer stellt in dieser Stellungnahme dar, weshalb das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Responserate (ORR) für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC relevant und spürbar sind. <u>Im Ergebnis sieht Pfizer nach wie vor einen erheblichen Zusatznutzen für Crizotinib auf der Basis der sehr starken Verbesserungen bezüglich PFS und ORR unter Crizotinib-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie als belegt an.</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der besonderen Bedingungen, die sich aus der bedingten Zulassung von Crizotinib durch die Europäische Kommission, auf Basis der einarmigen Zulassungsstudien A8081001 und A8081005, ergeben sowie unter Beachtung der spezifischen Charakteristika des Indikationsgebietes und der Patientenpopulation adressiert Pfizer im allgemeinen Teil der Stellungnahme folgende, wesentliche Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Besonderheit der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel nach bedingter Zulassung durch die Europäische Kommission• Anerkennung von objektiver Ansprechrates (ORR) und progressionsfreiem Überleben (PFS) als patientenrelevante Endpunkte beim fortgeschrittenen NSCLC• Notwendigkeit der Berücksichtigung der verfügbaren Gesamtevidenz (dies	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schließt die Zulassungsstudien A8081001 und A8081005 sowie vergleichende, retrospektive Analysen mit ein)</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Notwendigkeit der Anerkennung von ergänzenden Informationen aus dem vorläufigen Studienbericht zur randomisierten kontrollierten Studie (RCT), A8081007• Übertragbarkeit der vorliegenden Evidenz zur „Chemotherapie-Population“ auf die „Best Supportive Care-Population“ <p>Pfizer stellt mit dieser Stellungnahme im speziellen Teil zusätzliche Ergebnisse zur A8081007-Studie vor, die auf dem Datenstand der bereits im Dossier enthaltenen Ergebnisse beruhen, jedoch zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar waren. Aufgrund der Nutzenbewertung durch das IQWiG hat Pfizer umfangreiche Analysen durchgeführt, die nicht im Studienbericht enthalten sind. Mit diesen Zusatzanalysen und der Vorlage eines vorläufigen Studienberichts können nach Auffassung von Pfizer alle vom IQWiG aufgeworfenen Fragen zur Bewertung des Zusatznutzens geklärt werden.</p> <p>Es ist zu betonen, dass nun umfangreiche und konsistente Ergebnisse zu statistisch signifikanten und relevanten Verbesserungen zur Morbidität (Symptomatik) und zur Lebensqualität der Patienten unter Crizotinib-Behandlung vorliegen. Diese deutlichen Verbesserungen betreffen schwere, im Verlauf der NSCLC-Erkrankung typische und für den Patienten unmittelbar spürbare und sein Leben deutlich beeinträchtigende Symptome, wie Atemnot, Brust- und sonstige Schmerzen sowie Müdigkeit/Abgeschlagenheit. In Folge dessen und in Einklang mit dieser reduzierten Symptomatik wird die Lebensqualität in den Dimensionen (und Einzelscores) deutlich und statistisch signifikant und relevant verbessert. <u>Diese Verbesserungen bezüglich der Morbidität und der Lebensqualität stel-</u></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>len nach Auffassung von Pfizer (auch nach der IQWiG Methodik) einen beträchtlichen Zusatznutzen für Crizotinib dar.</u></p> <p>Bezüglich der allgemeinen Verträglichkeit von Crizotinib und der Häufigkeit von Nebenwirkungen, die im Indikationsgebiet und in Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie als von besonderem Interesse eingeschätzt wurden, ergibt sich basierend auf dieser Stellungnahme ein deutlich geringerer Zusatzschaden unter Crizotinib, als in der Dossierbewertung des IQWiG bisher ausgeführt. Bezüglich allgemeiner Nebenwirkungen (vom IQWiG untersuchte unterschiedliche Schweregrade und Kategorisierungen unerwünschter Ereignisse) bleiben im Ergebnis der vorgelegten Daten keine relevanten Schadensaspekte für Crizotinib bestehen.</p> <p>In der Gesamtschau (hierunter fallen die Ergebnisse der Zulassungsstudien A8081001 und A8081005 sowie der vergleichenden retrospektiven Analysen) ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß wird als "erheblich" angesehen. Die Ergebnissicherheit wird durch die Ergebnisse aus der RCT A8081007 (dargestellt in der sog. Top Line Summary, im Studienbericht) sowie durch die für die frühe Nutzenbewertung bzw. für das Stellungnahmeverfahren zusätzlich durchgeführten Analysen deutlich erhöht.</p> <p>Dadurch ergibt sich ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	
<p>1. Die besondere Situation eines Arzneimittels mit bedingter Zulassung („conditional approval“) nach EG-VO Nr. 507/2006 ist bei der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu berücksichtigen</p> <p>Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im fortgeschritten bzw. me-</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der bedingten Zulassung verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Xalkori® zur Prüfung vorzulegen, die für</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tastasierten Stadium leiden an einer schweren und lebensbedrohlichen Erkrankung. Neben der infausten Prognose haben diese Patienten durch die ausgeprägte Krankheitssymptomatik eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Crizotinib ist eine neuartige, personalisierte Therapie für eine molekular charakterisierte Subpopulation von Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem NSCLC. Nach heutigem Kenntnisstand haben Lungenkrebspatienten mit nachgewiesener ALK-Fusion eine ungünstige Prognose. Der sofortigen Verfügbarkeit von Crizotinib kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Die Standards für Diagnose und Therapie des Lungenkarzinoms wurden entsprechend modifiziert. So wurde die US-amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinie [1] bereits im Jahr 2011 geändert und die Leitlinien der europäischen European Society of Medical Oncology (ESMO) [2] und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wurden 2012 entsprechend aktualisiert [3].</p> <p>Crizotinib erhielt von der Europäischen Kommission eine bedingte Zulassung auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 507/2006. Im Nutzendossier hat Pfizer bereits ausführlich die besonderen Bedingungen dieser Verordnung dargestellt. Wir halten es für unerlässlich, dass das vorgegebene Bewertungsverfahren die besonderen Voraussetzungen für eine bedingte Zulassung berücksichtigt. Diese erfolgt de jure auf Basis unvollständiger klinischer Daten, um die sofortige Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel für schwerst- kranke Patienten sicherzustellen, die ansonsten nicht adäquat behandelt werden könnten. Eine bedingte Zulassung wird nur dann erteilt, wenn der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, das Risiko aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegt.</p> <p>Im Sinne der betroffenen Patienten und der öffentlichen Gesundheit ist es erforderlich die Maßstäbe der Nutzenbewertung den besonderen rechtlichen Voraussetzungen im</p>	<p>die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, wird der Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib auf 2 Jahre befristet. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bedingten Zulassungsverfahren anzupassen und der Bewertung der Zulassungsbehörde zu folgen. Dazu gehört insbesondere, dass die gesamte verfügbare Evidenz in die Bewertung einbezogen wird, und dass Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz so vom IQWiG anerkannt werden wie auch von der Zulassungsbehörde.</p> <p>Zusätzlich sind Analysen und Informationen, die im Rahmen der Zulassung zur Erfüllung der Bedingungen der Zulassungsbehörde erst nach Dossiereinreichung beim G-BA eingereicht werden können, in der Nutzenbewertung durch den G-BA zu berücksichtigen.</p>	
<p>-</p> <p>- 2. Objektives Tumoransprechen (gemessen mittels ORR) und Fortschreiten der Erkrankung (gemessen mittels PFS) sind beim fortgeschrittenen NSCLC patientenrelevant.</p> <p>Die EMA Richtlinie [4] spricht dem progressionsfreien Überleben per se eine direkte Patientenrelevanz zu. "<i>Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient [...] In situations where there is a large effect on PFS, or if there is a long expected survival after progression, and/or a clearly favourable safety profile, precise estimates of OS may not be needed for approval</i>") [4].</p> <p>Zu den Aspekten der Patientenrelevanz des Tumoransprechens und der Verzögerung der Krankheitsprogression bei NSCLC Patienten befindet sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2. des Nutzendossiers zu Crizotinib bereits eine ausführliche Argumentation. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die beiden Parameter ORR und PFS als nicht-patientenrelevant eingestuft, ist jedoch auf die Argumentation im Nutzendossier nicht eingegangen und hat auch keine Gegenargumente angeführt. Standardmäßig verweist das IQWiG lediglich auf die Diagnostik eines Fortschreitens der Erkrankung mittels</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Crizotinib. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Weiterhin fehlt eine Ergebnisdarstellung zu der Einzelkomponente Morbidität ("Beurteilung des Tumorstatus") und die Erhebung erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hier hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. In der PROFILE 1007-Studie wurden tumorbedingte</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bildgebender Verfahren (RECIST-Kriterien) als ausreichenden Grund, die Patientenrelevanz eines solcherart gemessenen Parameters auszuschließen. Diesem Argument folgt Pfizer ausdrücklich nicht.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung geht es darum, <u>Behandlungseffekte</u> zu bewerten. Ein bildgebendes Verfahren kann einen bestimmten Parameter genau messen. Diese Genauigkeit kann die Wahrnehmbarkeitsschwelle der Patienten unterschreiten, d.h. etwas kann gemessen werden, obwohl es subjektiv vom Patienten (noch) nicht spürbar ist. Wenn es jedoch um Veränderungen bezüglich des zu messenden Parameters geht, hier also um Behandlungseffekte die z.B. mittels der Größe eines bestimmten Gewebeareals bestimmt werden, können diese durchaus so groß sein, dass sie vom Patienten auch wahrgenommen werden. Die Einzelmesswerte vor und nach der Intervention können nichtsdestotrotz mit einem sehr genauen Messverfahren bestimmt worden sein, das sensitiver als die subjektive Patientenwahrnehmung ist. Deshalb ist es nicht zutreffend, dass ein sehr genaues Messverfahren per se implizieren würde, dass damit kein patientenrelevanter Effekt bestimmt werden könne.</p> <p>Es ist wichtig, dass zwischen dem Erkennen eines Sachverhaltes und dessen Konsequenzen differenziert wird. Das mittels eines bildgebenden Verfahrens Erkannte (das Fortschreiten des Tumorwachstums oder das Auftreten neuer Metastasen) wird, auch wenn es an sich tatsächlich (noch) nicht vom Patienten erfahrbar war, erfahrbare Konsequenzen für ihn haben. Allein die „objektive“ Erkenntnis einer Krankheitsprogression kann die Lebenssituation eines Patienten dramatisch verändern: Folgetherapien werden diskutiert und ggfs. initiiert, was mit Angst vor den Prozeduren und möglichen Nebenwirkungen verbunden ist. Das Wissen um eine Krankheitsprogression ist also patientenrelevant, unabhängig davon, wie sie diagnostiziert wurde, und ob der Patient etwas spürt.</p>	<p>Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt erhoben. Demnach besteht keine Notwendigkeit das progressionsfreie Überleben als Hilfsparameter zur Bewertung der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verwenden. Allerdings ergeben sich durch die Abhängigkeit der Endpunkterhebungen vom progressionsfreien Überleben zwischen den Studienarmen unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungszeiträume. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" zwar im Beschluss (<i>siehe Abschnitt A.4.</i>) abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen, da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen hiervon unberührt bleibt.</p> <p><i>Objektive Ansprechrare (ORR)</i> Der Endpunkt "Objektive Ansprechrare" wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinzu kommt, dass im Kontext klinischer Studien (sowie im Behandlungsalltag außerhalb von Studien) bildgebende Verfahren zur Diagnostik der Krankheitsprogression nur in bestimmten Zeitintervallen durchgeführt werden können und sollen. Es ist also durchaus möglich, dass zum Zeitpunkt der Anzeige des Krankheitsprogresses durch das bildgebende Verfahren dieses bereits so lange bestanden hat, dass der Patient durch Symptome und Minderung seiner Leistungsfähigkeit - oder seiner Lebensqualität ganz allgemein – bereits merklich beeinträchtigt ist.</p> <p>Diese Überlegungen zeigen, dass es methodisch nicht angemessen ist, aus der Anwendung der RECIST Kriterien pauschal darauf zu schließen, dass der erkannte Progress und die progressionsfreie Überlebenszeit nicht patientenrelevant sind.</p> <p>Unter Bezug auf den Rapid Report des IQWiG zur Aussagekraft von Surrogatpunkten wird der Endpunkt progressionsfreies Überleben vom IQWiG aufgrund der nicht erbrachten Validierung als Surrogatparameter nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt [5]. Pfizer stimmt dem Ergebnis in dieser Absolutheit nicht zu.</p> <p>Selbst der Urheber des vom IQWiG vorgeschlagenen Validierungsansatzes („Surrogate Threshold Effect“) weist auf die Schwierigkeiten eines formalen Nachweises für die Surrogateigenschaft des PFS in onkologischen Anwendungsgebieten hin. Es kann Fälle geben, in denen PFS sogar der einzige sensitive Endpunkt für die Bewertung einer onkologischen Therapie ist. Aufgrund möglicher Probleme bei der statistischen Surrogatvalidierung spricht er sich für einen pragmatischen Ansatz aus, in dem Surrogatendpunkte nicht nur auf der Basis statistischer Validität sondern auch in Bezug auf ihrer Plausibilität und Nützlichkeit in klinischen Studien geprüft werden [6].</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS) schließt sich dieser Auffassung an. Sie verweist darauf, dass gerade bei</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Betrachtung früher Therapielinien der Einfluss nachfolgender effektiver Therapielinien auf das Gesamtüberleben eine formale statistische Validierung des PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben deutlich erschwert [7].</p> <p>Mit den methodischen Schwierigkeiten bei der formalen Validierung des progressionsfreien Überlebens setzten sich auch zwei Statistiker der FDA auseinander und kamen zu folgenden Schlussfolgerungen [8]:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Es ist medizinisch anerkannt, dass bei metastasierten Patienten dem Tod in der Regel eine Tumorprogression vorangeht.▪ Eine statistische Validierung des PFS als ein Surrogatendpunkt für das OS ist nicht zwangsläufig notwendig, wenn das PFS aufgrund von deutlichen Effekten zusammen mit einer klinisch fundierten Begründung eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen bedeutsamen Nutzen für den Patienten annehmen lässt. <p>Zusammenfassend bedeutet dies, dass das PFS auch ohne eine formale statistische Validierung bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss, wenn</p> <ul style="list-style-type: none">▪ die Zulassung der Therapie und damit die Nutzen-/Risikobewertung der EMA auf einem deutlichen Effekt im PFS beruhen.▪ eine klinisch fundierte Begründung vorliegt, dass mit einer Verzögerung einer Progression ein bedeutsamer Nutzen für den Patienten angenommen werden kann. <p>Beides trifft für die vorliegende Nutzenbewertung von Crizotinib zu.</p> <p>- Unabhängig davon gibt es weitere Vorschläge und Möglichkeiten, in medizinischen Entscheidungssituationen die Aussagekraft von „Surrogatendpunkten“ auf patientenre-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevante Endpunkte einzuschätzen. Diese verfolgen und betonen meist stärker die Gesamtsicht aus medizinisch-biologischer Plausibilität und statistischen Aspekten, als nur letztere allein. D.h., es wird Bezug genommen auf Methoden, wie sie vor allem bei der Leitlinienentwicklung angewandt werden (z.B. der GRADE Methode). So wird es möglich, aus der Gesamtheit der vorliegenden Daten unter Beachtung der Qualität der Evidenz zu Entscheidungen zu kommen, deren Stärke eingestuft wird und damit für den jeweiligen Entscheider klar darlegt, wie verlässlich der prognostische Wert eines Surrogatendpunktes bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes ist.</p> <p>- In der Arbeit von Berghmans et al. [9] wird ein solcher Ansatz verfolgt. Im Ergebnis dieses systematischen Reviews, der unter der Schirmherrschaft der European Lung Cancer Working Party (ELCWP) durchgeführt wurde, wird basierend auf der GRADE-Methodik u.a. untersucht, ob das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Response-Rate (ORR) valide Surrogate für das Gesamtüberleben (OS) bei einer Lungenkreberkrankung sind. Im Ergebnis dieses Reviews kann für die Zweitlinientherapie beim NSCLC für das PFS noch keine Aussage getroffen werden. In der Erstliniensituation wird eine starke Empfehlung basierend auf Evidenz mäßiger Qualität ausgesprochen, dass die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung ein valides intermediäres Kriterium für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>- Für das ORR wird in der Zweitlinientherapie eine „starke Empfehlung“ auf der Basis von Evidenz hoher Qualität (Meta-Analyse von RCT) ausgesprochen, dass das ORR ein valides intermediäres Kriterium für das Gesamtüberleben ist: <i>„Objective response is an intermediate criterion for overall survival in advanced NSCLC treated with first-line or salvage chemotherapy.“</i> [9]. Diese starke Empfehlung gilt unabhängig von der Methode der Response-Bestimmung, also auch bei Anwendung der RECIST-Kriterien, so wie sie in der Studie A8081007 angewandt wurden.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>- Das bisherige Vorgehen des IQWiG (IQWiG: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report, Auftrag A10-05) hat dazu geführt, dass <u>bisher kein einziger nach dieser Methodik „validierter“ Surrogatendpunkt in einer frühen Nutzenbewertung lt. §35a SGB V anerkannt wurde</u>. Wenn potentielle „Surrogatendpunkte“ bei frühen Nutzenbewertungen in Einzelfällen anerkannt wurden, dann basierend auf Plausibilitätsbetrachtungen.</p> <p>- Die Ergebnisse in der folgenden Tabelle sind bezüglich ORR und PFS sehr eindrucksvoll. Sie scheinen auf den ersten Blick gegen eine gute Vorhersage von den Behandlungseffekten bezüglich ORR und PFS auf Effekte des OS zu sprechen. Allerdings ist es wichtig zu wissen, dass bereits nach relativ kurzer Zeit (im Median 16,6 Wochen) ca. 84% der Patienten der Chemotherapie-Gruppe nach Fortschreiten ihrer Erkrankung auf eine im Mittel sehr viel längere Behandlung mit Crizotinib wechselten.</p> <p>- Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse der Studie A8081007 bezüglich PFS, ORR, OS</p> <table border="1" data-bbox="147 963 1299 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 963 492 1187">-</th> <th data-bbox="492 963 761 1187">- PFS - Median (95% Konfidenzintervall) - [Monate]</th> <th data-bbox="761 963 1030 1187">- ORR - Rate (95% Konfidenzintervall) - [%]</th> <th data-bbox="1030 963 1299 1187">- OS - Median (95% Konfidenzintervall) - [Monate]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 1187 492 1295">- Chemotherapie</td> <td data-bbox="492 1187 761 1295">- 3,0 (2,6; 4,3)</td> <td data-bbox="761 1187 1030 1295">- 19,5 (13,9; 26,2)</td> <td data-bbox="1030 1187 1299 1295">- 22,8 (18,6; NB)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1295 492 1362">- Crizotinib</td> <td data-bbox="492 1295 761 1362">- 7,7 (6,0; 8,8)</td> <td data-bbox="761 1295 1030 1362">- 65,3 (57,7;</td> <td data-bbox="1030 1295 1299 1362">- 20,3 (18,1;</td> </tr> </tbody> </table>	-	- PFS - Median (95% Konfidenzintervall) - [Monate]	- ORR - Rate (95% Konfidenzintervall) - [%]	- OS - Median (95% Konfidenzintervall) - [Monate]	- Chemotherapie	- 3,0 (2,6; 4,3)	- 19,5 (13,9; 26,2)	- 22,8 (18,6; NB)	- Crizotinib	- 7,7 (6,0; 8,8)	- 65,3 (57,7;	- 20,3 (18,1;				
-	- PFS - Median (95% Konfidenzintervall) - [Monate]	- ORR - Rate (95% Konfidenzintervall) - [%]	- OS - Median (95% Konfidenzintervall) - [Monate]													
- Chemotherapie	- 3,0 (2,6; 4,3)	- 19,5 (13,9; 26,2)	- 22,8 (18,6; NB)													
- Crizotinib	- 7,7 (6,0; 8,8)	- 65,3 (57,7;	- 20,3 (18,1;													

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		72,4)	NB)	
- Behandlungseffekt Crizotinib vs. Chemo- therapie	- HR (95% KI):	-	- HR (95% KI):	
	- 0,49	- 45,8	- 1,02	
	- (0,37; 0,64)	- (36,6; 55,0)	- (0,68; 1,54)	
<p>- Abkürzungen: PFS = progression free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall</p> <p>-</p> <p>- Dies bestätigt die Ergebnisse der in Berghmans et al. dargestellten Verhältnisse, die zur sicheren Empfehlung des ORR als valider Surrogatendpunkt für das OS in dieser Publikation führten [9]. Dort wird eine statistisch signifikante erwartete mittlere Steigerung des Gesamtüberlebens um 0,26 Monate pro Steigerung der ORR um 1% angegeben. Wenn das auf die randomisierte kontrollierte A8081007-Studie angewendet wird, ergeben die in dieser Studie beobachteten, geschätzten 45,8% Steigerung der ORR (dies sind Werte bis zum möglichen Behandlungswechsel, also von diesem unbeeinflusst) eine erwartete Steigerung des medianen Gesamtüberlebens von 11,9 Monaten unter Crizotinib gegenüber der Chemotherapie. In der Studienplanung war die Hypothese einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 8 Monaten aufgrund historischer Kontrollen eingeflossen (Studienprotokoll A8081007). Addiert man die aus dem tatsächlich beobachteten Behandlungseffekt bezüglich des ORR prognostizierten 11,9 Monate für den (vorhergesagten) Behandlungseffekt im OS dazu, erhält man eine prognostizierte mediane Gesamtüberlebenszeit von 19,9 Monaten. Im Crizotinib-Arm tatsächlich geschätzt liegt das OS im Median bei 20,3 Monaten (basierend auf den vorläufigen Daten zum Zeitpunkt der vorliegenden Interim-Analyse bezüglich OS). Dieser Wert deckt sich also sehr gut mit den Angaben, die sich aus Berghmans et al. [9] erge-</p>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ben.</p> <p>- Hieraus erklärt sich der nicht beobachtbare Unterschied bezüglich des OS zwischen den Behandlungsgruppen in dieser RCT aus dem Wechsel zur Crizotinib-Behandlung und spricht für die auch hier geltenden guten prognostischen Eigenschaften der ORR auf OS, also deren gut belegter Patientenrelevanz.</p>	
<p>3. Der Nutzenbewertung ist die gesamte verfügbare Evidenz - wie vom Gesetzgeber gefordert und im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA operationalisiert - zugrunde zu legen.</p> <p>- Anerkannter wissenschaftlicher Standard und Prinzip der Evidenz-basierten Medizin ist, für Entscheidungen im Rahmen der Nutzenbewertung eines Arzneimittels die „bestverfügbare Evidenz“ heranzuziehen. Eine unvollständige (möglicherweise selektiv bewertete) Evidenzgrundlage kann zu Verzerrungen der Resultate solcher Bewertungen führen. Dementsprechend ist in Anlage II des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA ausführlich geregelt, wie mit prinzipiell relevanter Evidenz umgegangen werden soll. Dabei muss selbstverständlich die Unsicherheit bewertet und bei der Interpretation berücksichtigt werden, die mit den Ergebnissen aus unterschiedlichen Datenquellen verbunden ist. Die externe Validität spielt dabei eine große Rolle. Sie wird häufig in sogenannten „Evidenzgraden“ abgebildet. Von vornherein sollte aber keine vorhandene Evidenz ausgeblendet werden, da selbst bei angenommenem, hohem Verzerrungspotential aus der Art bzw. Größe von Effekten wichtige Aspekte der Gesamtbewertung abgeleitet werden können. Dieser Aspekt ist in einer frühen Bewertungssituation von besonderer Wichtigkeit, weil die Evidenzbasis meist noch limitiert ist.</p> <p>In der vorliegenden Situation der bedingten Zulassung wird dieses wissenschaftliche</p>	<p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie (PROFILE 1007-Studie) sowie weitere Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden und nicht vergleichenden Studien herangezogen. Bei der PROFILE 1007-Studie handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Crizotinib direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, also einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, verglichen wird. Die weiteren Studien enthalten keine für die Fragestellung relevanten Informationen, die über die randomisierte, kontrollierte Studie hinausgehen. Der vorliegenden Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der PROFILE 1007-Studie zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prinzip der Berücksichtigung der Gesamtevidenz besonders relevant, weil es bei ausschließlicher Berücksichtigung von höchsten „Evidenzgraden“ (zum Beispiel nur randomisierter klinischer Studien (RCT)) u.U. gar keine Evidenzbasis für die Entscheidung vorhanden ist. Die Arzneimittel-Nutzen-Verordnung (AM-Nutzen-VO) führt dazu aus, dass grundsätzlich die Zulassungsstudien für die Bewertung zugrunde zu legen sind. Diese Forderung der AM-Nutzen-VO, die auch vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Crizotinib hervorgehoben wurde [10] besitzt im Falle der Bewertung von Crizotinib, welches eine bedingte Zulassung der Europäischen Kommission erhielt, besondere Bedeutung, da die Zulassungsstudien nicht den höchsten Evidenzgraden entsprechen. Die Zulassung erfolgte auf Basis von einarmigen Studien, retrospektiven Vergleichen sowie ersten vorläufigen Ergebnissen [11] einer noch nicht abgeschlossenen RCT (A8081007). Der EMA haben die gleichen Ergebnisse zur einzigen RCT (A8081007) vorgelegen, wie im Nutzendossier eingereicht. Diese Ergebnisse hat das CHMP gewürdigt, ihnen aber im Vergleich zu den Ergebnissen der einarmigen Studien (A8081001, A8081005) nur unterstützenden Charakter zugemessen. Damit wird deutlich, dass der bedingten Zulassung von Crizotinib Daten zugrunde liegen, die nicht dem höchsten Evidenzgrad entsprechen. Diese Daten, wie bisher geschehen, nicht zu berücksichtigen ist nicht mit der AM-Nutzen-VO, der Verfahrensordnung des G-BA und den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.0) [12] im Einklang. Exakt dieselbe Evidenzgrundlage, wie sie der EMA bei der Zulassungsentscheidung zur Verfügung stand, wurde im Nutzendossier dem G-BA vorgelegt. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung lediglich die Evidenz der noch nicht abgeschlossenen RCT (A8081007) berücksichtigt. Dies widerspricht nach Ansicht von Pfizer dem vom Gesetzgeber vorgegebenen Rahmen der Berücksichtigung der Gesamtevidenz. Auch unter Einbeziehung der Unsicherheit bieten die beiden vorgelegten einarmigen Studien (A8081001, A8081005) und die retrospektive, nicht randomisierte, aber vergleichende Kohorten-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>studie bezüglich des Gesamtüberlebens [13] sowohl eine erheblich erweiterte Datenbasis für die Verträglichkeitsbeurteilung als auch für die Beurteilung der relativen Effektivität von Crizotinib im Indikationsgebiet.</p> <p>In der hier betrachteten Zweitlinientherapie können nach den vorliegenden Studien mit den gegenwärtigen unspezifischen Standardtherapien Ansprechraten (ORR) von ca. 10% erreicht werden, ein progressionsfreies Überleben (PFS) von etwa 3 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben (OS) von ca. 8 Monaten. Dieses Wissen ist bei Betrachtung der absoluten Effektivitäts-Zahlen der einarmigen Crizotinib-Studien A8081001 und A8081005 in die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber bisher verfügbaren Therapien einzubeziehen.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts ergab sich in der A8081001-Studie eine ORR von 60,3 %, in der A8081005 lag die ORR bei 45,9%, bei der sogenannten „Mature-Response-evaluable-Population der A8081005 betrug sie 53,3%. In beiden Studien kann bei mehr als der Hälfte der Patienten ein deutlicher Rückgang der Tumorlast verzeichnet werden, der in der Regel schnell nach Therapiebeginn einsetzt.</p> <p>Auch anhand der Dauer des PFS, das in den beiden einarmigen Studien (A8081001, A8081005) erreicht wird, ist nachvollziehbar warum Crizotinib als Durchbruch für die Behandlung von ALK-positiven NSCLC Patienten angesehen wird. Die Mediane des PFS betragen 9,2 Monate (95%-KI: 7,3-12,7) bzw. 8,5 Monate (95%-KI: 6,2-9,9) für die Studien A8081001 bzw. A8081005. Das mediane PFS dieser zum Teil stark, vorbehandelten Patientenpopulationen ist in beiden einarmigen Studien vergleichbar, das spricht für die Robustheit der Daten. (Das Patientenkollektiv der A8081005 ist noch weiter gefasst, als das Patientenkollektiv der A8081001-Studie.) Bemerkenswert ist, dass bereits das erreichte PFS dem medianen Gesamtüberleben entspricht, das bisher</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in diesem Stadium der Erkrankung erreicht wurde [14-16].</p> <p>In der Kohortenstudie Shaw et al. 2011 [13] wurde das OS von Patienten berichtet, die Crizotinib als Zweitlinien- oder Drittlinientherapie erhielten, gegenüber einer Gruppe von ALK-positiven NSCLC-Patienten, die mit jedweder systemischen Zweitlinientherapie behandelt wurden. Das Gesamtüberleben wurde berechnet als 1-Jahres-Überlebensrate, als 2-Jahres-Überlebensrate sowie als mediane Überlebenszeit. In der mit Crizotinib behandelten Gruppe lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 70%, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 55% - im Vergleich zu 44% bzw. 12% in der Crizotinib-naiven (d.h. niemals mit Crizotinib behandelten) Gruppe ALK-positiver Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Das mediane OS der 23 Crizotinib-naiven Patienten lag bei 6 Monaten (95% KI: 4-17 Monate), in der Crizotinib behandelten Gruppe von 30 Patienten war das mediane OS hingegen noch nicht erreicht (95% KI: 14 Monate - nicht berechenbar).</p>	
<p>4. Die Gesamtevidenz aus der randomisierten klinischen A8081007-Studie sollte im laufenden Bewertungsverfahren berücksichtigt werden.</p> <p>Zur einzigen randomisierten und aktiv kontrollierten Studie (der noch laufenden A8081007-Studie) gab es per Datenstand zum 30. März 2012 eine geplante Zwischenauswertung. Die Ergebnisse dieser Zwischenauswertung lagen bis zur Einreichung des Nutzendossiers beim G-BA am 15.11.2012 nicht in kompletter Form vor, es gab lediglich die im Dossier zitierten und verarbeiteten Quellen: eine „Top-Line Summary der Studie A8081007“ [11] und eine Präsentation vom ESMO-Kongress vom 28.9.2012 in Wien [13]. Es war der Pfizer Pharma GmbH zum Zeitpunkt der Zulassung von Crizotinib durch die Europäische Kommission (23.10.2012) nicht absehbar, wann ein „vorläufiger klinischer Studienbericht“ (preliminary Clinical Study Report (CSR)) [17] verfügbar</p>	<p>Die mit dieser Stellungnahme vorgelegten Informationen, die auf den Zwischenergebnissen der derzeit noch laufenden PROFILE 1007-Studie basieren und die zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht vorgelegen haben, werden in die vorliegende Bewertung mit einbezogen. Dementsprechend wird der dieser Stellungnahme beigelegte vorläufige Studienbericht zur PROFILE 1007-Studie, sowie die in dieser Stellungnahme enthaltenen zusätzlichen Informationen, die über die entsprechenden Angaben im Dossier hinausgehenden, für den Beschluss über die Nutzenbewer-</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sein wird, da die Arbeiten daran noch nicht abgeschlossen waren. Daher hat sich Pfizer entschieden Crizotinib nach der Erteilung der Zulassung den betroffenen Patienten in Deutschland frühestmöglich zugänglich zu machen. Damit ergab sich die Verpflichtung, das Nutzendossier unverzüglich - auf Grundlage aller zum Zeitpunkt der Markteinführung vorliegenden Studiendaten - einzureichen. Mit der Fertigstellung des vorläufigen Studienberichts im geforderten ICH-Format am 2.12.2012 hat Pfizer diesen umgehend beim G-BA nachgereicht und darum gebeten, diesen dem Modul 5 des am 15.11.2012 eingereichten Dossiers hinzuzufügen, so dass die darin enthaltenen Informationen noch in die Nutzenbewertung einfließen können. Dem wurde vom G-BA aus formalen Gründen nicht stattgegeben und die Unterlagen an das Unternehmen zurückgesandt, so dass sie auch dem IQWiG bei der Bewertung nicht zur Verfügung standen [18].</p> <p>Der Großteil der vom IQWiG kritisierten Unsicherheiten bzw. nicht zur Verfügung stehende Information, die für eine Nutzenbewertung von Bedeutung sind, sind im vorläufigen Studienbericht enthalten. Bei unveränderter Sachlage ergibt sich die Möglichkeit, die meisten der vom IQWiG in seiner Bewertung aufgeworfenen Fragen zu beantworten. Es handelt sich nicht um „nachträgliche“ Daten, wie aus dem Verfahrens-Ablauf und dem Zeitpunkt der Interim-Analyse klar ersichtlich, sondern um die umfassende Darstellung der bereits - bei reduzierter Verfügbarkeit - im Nutzendossier dargestellten Informationen.</p> <p>Aufgrund der geschilderten besonderen Situation, gehen wir daher davon aus, dass die in dieser Stellungnahme zusätzlich zum Nutzendossier vom 15.11.2012 enthaltenen Informationen (die auf dem hiermit nachgereichten vorläufigen Studienbericht A8081007 beruhen) noch in die Nutzenbewertung durch den G-BA einbezogen werden. Dies ermöglicht dem G-BA, eine Nutzenbewertung auf der Basis der bestverfüg-</p>	<p>tung berücksichtig. Die diesbezüglich vorgenommenen Auswertungen finden sich in Abschnitt D.3. in diesem Dokument.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>baren Evidenz durchzuführen.</p> <p>Der vorläufige Studienbericht vom 2.12.12 ist dieser Stellungnahme als Anlage beige-fügt. Außerdem stellt Pfizer in dieser Stellungnahme unter den „spezifischen Aspekten“ im Detail alle Ergebnisse einzeln dar, deren besondere Wichtigkeit und Aussagekraft sich aus der Art der Endpunkte ergeben bzw. sich aus einzelnen Einschätzungen und Anmerkungen der IQWiG-Nutzenbewertung als besonders relevant ergeben haben. Darüber hinaus ergibt sich mit der Vorlage des Studienberichts die Möglichkeit, weitere Detailfragen zu beantworten und die Unsicherheit der Nutzenbewertung soweit wie derzeit möglich weiter zu reduzieren.</p> <p>Die A8081007-Studie ist statistisch eine an Endpunkten ausgerichtete Studie, die so geplant wurde, dass das Studienende erreicht ist, wenn für 217 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde oder der Tod eingetreten war (PFS). Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (die am 30.3.2012 wurde) eine Interim-Analyse bezüglich des OS durchgeführt. Dies ist die Basis für den vorhandenen vorläufigen Studienbericht, der damit bezüglich des primären Endpunktes PFS gleichzeitig der „finale Studienbericht“ ist.</p> <p>Die Tatsache, dass die A8081007-Studie bisher nicht beendet wurde, ist u.a. ein Hinweis dafür, dass insgesamt die Patienten deutlich längere progressionsfreie Intervalle und Überlebenszeiten zeigten, als dies bei der Planung erwartet wurde. Diese Verlängerung wird vor allem deutlich bezüglich des OS, bei dem in der Studienplanung von einem Median von 8 Monaten für den Chemotherapie-Arm ausgegangen worden war und bisher ca. 20 Monate für alle Studienpatienten geschätzt wurden. Der Progress der Erkrankung trat im Median bei den Crizotinib Patienten ca. 5 Monate später auf als bei den Chemotherapie-Patienten. Angesichts einer Rate von 62% der Patienten in der Studiengruppe „Chemotherapie“, die nach einem Progress der Erkrankung auf Crizoti-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nib-Behandlung wechselten (von den Patienten des Chemotherapie-Arms, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes bereits einen Progress erlitten hatte, waren es sogar ca. 84%, die auf Crizotinib-Therapie wechselten), ist dies als ein Indiz für den positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben unter Crizotinib zu interpretieren.</p> <p>Die Erwartung aufgrund der angenommenen Ereignis-Hazards war, dass zum Zeitpunkt des Vorliegens der finalen PFS-Analyse 168 Todesfälle eingetreten sein würden. Tatsächlich zeigte sich aber, dass zu diesem Zeitpunkt 96 Todesfälle, also 57% der erwarteten Ereignisse beobachtet wurden. Da ebenfalls geplant war die Studie zu beenden, sobald insgesamt 241 Todesfälle beobachtet werden konnten, ist bereits jetzt klar, dass das tatsächliche Studienende der Studie A8081007 wegen des deutlich längeren OS sehr viel später erreicht sein wird, als geplant (unter Beachtung der hohen Crossover Rate der Patienten von der Chemotherapie zu Crizotinib wirkt sich das verlängerte OS auf die Mehrheit aller Studienpatienten und damit besonders stark aus). Diese Studienverlängerung ist eine logische Konsequenz aus der Planung der Studie auf Basis der Ereignishäufigkeiten (und nicht auf Basis einer minimalen Nachbeobachtungsdauer). Eine Verschiebung im Abschluss der Studie A8081007 ist also nicht das Ergebnis eines etwaigen „intransparenten“ Umganges mit vorhandener Information, sondern im genauen Gegenteil das Ergebnis eines Informationsgewinns, der bei einer so wirksamen Therapie in Konsequenz später erreicht wird.</p> <p>Wir würden es sehr begrüßen, wenn die in dieser Stellungnahme und im vorläufigen Studienbericht A8081007 (zusätzlich zum Nutzendossier vom 15.11.2012) enthaltenen positiven Informationen Berücksichtigung und Würdigung für die Nutzenbewertung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz finden.</p>	
5. Die Übertragbarkeit der vorliegenden Evidenz von der vom IQWiG als „Chemo-	Hinsichtlich der vom Stellungnehmer geführten Diskus-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie-Population“ bezeichneten Teilpopulation auf die „Best-Supportive Care Population“ der Zulassungspopulation sollte anerkannt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - - Der G-BA hat in seiner Niederschrift [10] vom 6.8.2012, die zweckmäßige Vergleichstherapie folgendermaßen definiert: - „Chemotherapie Population“ - <i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.“</i> - „Best Supportive Care Population“ - <i>„Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), ist Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie.“</i> - In den mit dieser Stellungnahme vorgelegten Untergruppen-Analysen zeigt sich z.B. bezüglich der Behandlungseffekte von Crizotinib versus Chemotherapie hinsichtlich des OS, ORR und PFS <u>kein Unterschied</u> (im Sinne einer „Effektmodifikation“) zwischen den Subpopulationen der RCT A8081007 bezüglich des ECOG-PS („ECOG PS 0 bis 1“ versus „ECOG PS 2“). - Ein Vorschlag zur Anwendbarkeit vorhandener Evidenz bei systematischen Reviews und der Erstellung klinischer Leitlinien wurde im Rahmen der GRADE-Methodik erar- 	<p>sion zur Übertragbarkeit der vorliegenden Evidenz auf die „Best-Supportive-Care-Population“ ist in erster Linie anzumerken, dass die vorliegende Evidenz auf dem Vergleich von Crizotinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed basiert.</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens für die Patientengruppe „Best-Supportive-Care“, also Patienten, bei denen eine Chemotherapie <u>nicht</u> angezeigt ist, bedarf es einer Evidenz, die auf dem Vergleich von Crizotinib gegenüber Best-Supportive-Care basiert, der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden jedoch keine Studien zum Vergleich von Crizotinib gegenüber Best-Supportive-Care vorgelegt, weshalb ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beitet [19]. Dieser Methodik lässt sich entnehmen, dass es als sinnvoll und möglich eingeschätzt wird, in Situationen nicht direkter Anwendbarkeit von Evidenz auf eine Entscheidungssituation, mittels abgestufter Plausibilitätsüberlegungen in die vorhandene Evidenz einzubeziehen.</p> <ul style="list-style-type: none">- Es wird auch darauf hingewiesen, dass Abstufungen für Populationsabweichungen nicht generell vorgenommen werden sollten, und zwar so lange es keine überzeugenden Argumente gibt, dass die „Biologie“ in der nicht untersuchten Teilpopulation so unterschiedlich von der untersuchten ist, dass die Größe von Effekten substantiell abweichen könnte. Analog hierzu hat die Europäische Kommission für Crizotinib eine bedingte Zulassung auf Basis einarmiger Studien (A8081001, A8081005) erteilt. Diese bedingte Zulassung unterscheidet auch nicht bezüglich des ECOG Performance Status (PS).- Aufgrund der Festlegung verschiedener zweckmäßiger Vergleichstherapien durch den G-BA ist es allerdings notwendig die Evidenzlage bezüglich eines Zusatznutzens separat für zwei Teilpopulationen („Chemotherapie Population“ und „Best Supportive Care Population“) zu betrachten und zu bewerten. Ob für einen Patienten eine Chemotherapie (noch) angezeigt ist, ergibt sich nach allgemein anerkannter Fachmeinung unter anderem aus dem ECOG PS, ist aber – wie jede Therapieentscheidung – letztlich individuell zu treffen und multifaktoriell begründet.- Das IQWiG erkennt nicht an, dass bei einem ECOG PS „regelmäßig“ eine Chemotherapie angezeigt ist, obwohl dies u.a. in der aktuellen ESMO Leitlinie [2] klar ausgedrückt wird (Abschnitt zur Zweitlinienbehandlung („second line treatment“)): „Patienten mit klinisch oder radiologisch nachgewiesenem Fortschreiten der Erkrankung nach Erstlinien-Chemotherapie mit einem PS 0 bis 2, sollte unabhängig von der Gabe einer	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erhaltungs- oder adjuvanten Chemotherapie eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden.“ (Übersetzung Pfizer) Es gibt sicherlich Patienten, die bereits bei einem ECOG PS 1 keine Zweitlinien-Chemotherapie mehr erhalten können – so wie es Patienten gibt, die bei einem ECOG PS 3 noch Chemotherapie erhalten. Dies soll verdeutlichen, dass es sich bei alleiniger Betrachtung der Sub-Subpopulation von Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG PS 2 nicht prinzipiell um „andere Patienten“ handelt, ob sie nun Chemotherapie bekommen können oder nicht. Es ist also zu diskutieren, inwiefern eine Übertragbarkeit der für die „Chemotherapie-Population“ vorgelegten Ergebnisse, die nach Ansicht von Pfizer einen erheblichen Zusatznutzen belegen, auf die „Best Supportive Care-Population“. Es sollte für das Stratum der Patienten mit ECOG PS 2 im Indikationsgebiet klar sein, dass hier eine Übertragbarkeit vorhanden ist. Denn es handelt sich um vergleichbare Patienten, die sich bei Betrachtung der Gruppen-Ebene lediglich bezüglich Faktoren unterscheiden, die entscheiden können, ob eine Chemotherapie noch indiziert ist.</p> <p>- In den vorgelegten Daten der A8081007-Studie gibt es aufgrund Einschlusskriterium Nr. 8 des Prüfplans nur Patienten mit ECOG PS 0-2; Patienten mit einem ECOG PS > 2 dürfen nicht in die Studie eingeschlossen werden. Wenn sich für Patienten mit einem ECOG PS 0-2 ein Zusatznutzen im Vergleich zur Chemotherapie ergibt, liegt die Vermutung nahe, dass ein solcher Zusatznutzen ebenfalls in der prinzipiell gleichartigen „Best Supportive Care Population“ vorhanden ist. Nach Auffassung von Pfizer sollte von einer prinzipiellen Übertragbarkeit der „Chemotherapie Population“ auf die „Best Supportive Care Population“ so lange ausgegangen werden, wie keine gewichtigen Gegenargumente vorliegen. Solche wurden in der IQWiG-Nutzenbewertung zumindest nicht geäußert. Tatsache ist, dass unter den Bedingungen der bedingten Zulassung und der damit im Zusammenhang stehenden konkreten Evidenzlage bisher keine Da-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten zum Beleg des Zusatznutzens in der „Best Supportive Care Population“ vorgelegt werden konnten. Dies sollte jedoch nicht zur Annahme einer „Effektmodifikation“ zwischen den beiden Teilpopulationen führen, sondern zur Übertragbarkeit der Erkenntnisse in der „Chemotherapie Population“ auf die „Best Supportive Care Population“.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Einbeziehung des kompletten, vorläufigen klinischen Studienberichts nach ICH-Standard zur laufenden, randomisierten klinischen A8081007-Studie in die Nutzenbewertung</p> <p>Zur randomisierten und aktiv kontrollierten Studie mit Crizotinib (der noch laufenden A8081007-Studie) gab es per Datenstand zum 30.3.2012 eine geplante Zwischenauswertung.</p> <p>Die Studie A8081007 war statistisch so geplant, dass das Studienende dann erreicht ist, wenn für 217 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde oder der Tod eingetreten war (progressionsfreies Überleben). Gleichzeitig war geplant, dass zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (per 30.3.2012) eine Interim-Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) vorgenommen wird. Dies ist die Basis für den nunmehr vorhandenen „preliminary Study Report“, der damit bezüglich des primären Studienendpunktes gleichzeitig der „finale Studienbericht“ ist.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Zwischenauswertung lagen bis zur Einreichung des Nutzendossiers am 15.11.2012 nicht in kompletter Form vor, es gab lediglich die im Dossier zitierten und verarbeiteten Quellen: ein „Top-Line Summary der Studie A8081007“ [11] und eine Präsentation vom ESMO-Kongress vom 28.9.2012 in Wien [20].</p> <p>Mit der Fertigstellung dieses vorläufigen vollständigen Studienberichts im ICH-Format am 2.12.2012 hat Pfizer diesen umgehend beim G-BA nachgereicht und darum gebeten, diesen dem Modul 5 des am 15.11.2012 eingereichten Dossiers hinzuzufügen, so dass die darin enthaltenen Informationen noch in die Bewertung einfließen können. Dem wurde vom G-BA nicht stattgegeben und die Unterlagen zurückgesandt, so dass sie auch dem</p>	<p>Die mit dieser Stellungnahme vorgelegten Informationen, die auf den Zwischenergebnissen der derzeit noch laufenden PROFILE 1007-Studie basieren und die zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht vorgelegen haben, werden in die vorliegende Bewertung miteinbezogen.</p> <p>Dementsprechend wird der dieser Stellungnahme beigelegte vorläufige Studienbericht zur PROFILE 1007-Studie, sowie die in dieser Stellungnahme enthaltenen zusätzlichen Informationen, die über die entsprechenden Angaben im Dossier hinausgehenden, für den Beschluss über die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die diesbezüglich vorgenommenen Auswertungen finden sich in Abschnitt D.3. in diesem Dokument.</p>

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG zur Nutzenbewertung nicht zur Verfügung standen [18].</p> <p>Der Großteil der vom IQWiG kritisierten Unsicherheiten bzw. nicht zur Verfügung stehende Information, die für eine frühe Nutzenbewertung von Bedeutung sind, sind im vorläufigen Studienbericht enthalten. Bei unveränderter Sachlage ergibt sich die Möglichkeit, die meisten der vom IQWiG in seiner Bewertung aufgeworfenen Fragen zu beantworten.</p> <p>Es handelt sich nicht um „nachträgliche“ Daten, wie aus dem Verfahrensablauf klar ersichtlich, es handelt sich vielmehr um die umfassende Darstellung der bereits - bei reduzierter Verfügbarkeit - im Nutzendossier dargestellten Informationen. Als Bedingung der aktuellen Zulassung war dieser vorläufige vollständige Studienbericht bis zum Ende des 1. Quartals 2013 beizubringen. Wann er tatsächlich final vorliegen würde, war der Pfizer Pharma GmbH bis zum Erhalt im Dezember 2012 nicht bekannt. Unserer Ansicht nach hätte dieser vorläufige Studienbericht schon mit in die Bewertung durch das IQWiG einfließen müssen. Die Zulassung wurde bereits vor Vorlage des Berichts als bedingte Zulassung erteilt. Wäre Pfizer gezwungen gewesen, eine Dossiereinreichung und damit Vermarktung erst vorzunehmen, wenn die Erfüllung der Bedingungen eintritt, dann würde dies klar der Zielsetzung der bedingten Zulassung widersprechen. Zweck der bedingten Zulassung ist es, das Arzneimittel den betroffenen schwerstkranken Patienten trotz weniger umfangreicher Daten sofort verfügbar zu machen. Dem ist Pfizer nachgekommen. Es wäre auch eine erneute Benachteiligung durch die Nichtberücksichtigung der besonderen Umstände der bedingten Zulassung im Nutzenbewertungsverfahren, wenn Pfizer die Analysen erst frühestens nach Ablauf eines Jahres nach dem G-BA Beschluss einreichen könnte.</p> <p>Der vorläufige klinische Studienbericht vom 2.12.2012 ist dieser Stellungnahme als Anlage beigegeben [17]. Außerdem stellt Pfizer in dieser Stellungnahme hier unter den „spezifischen Aspekten“ im Detail all die Ergebnisse separat dar, deren besondere Wichtigkeit und Aussagekraft sich aus der Art der Endpunkte ergibt bzw. sich aus einzelnen Einschät-</p>	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zungen und Anmerkungen der IQWiG-Nutzenbewertung als besonders relevant ergeben haben. Darüber hinaus ergibt sich mit der Vorlage dieses umfangreichen Berichts die Möglichkeit, weitere Detailfragen zu beantworten und die Unsicherheit der Nutzenbewertung soweit wie derzeit möglich weiter zu reduzieren.</p>	
<p>2. Baseline Daten zur Vortherapie</p> <p>In der Nutzenbewertung hat das IQWiG im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Studien A8081007, A8081001 und A8081005 angemerkt, dass für die Studie A8081007 in Modul 4 keine Angaben zur Vorbehandlung gemacht wurden. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war noch keine detaillierte Auswertung zur Vorbehandlung verfügbar. Im vorläufigen Studienbericht vom 2. Dezember 2012 sind detaillierte Angaben zu den Vorbehandlungen enthalten und können nun dargestellt werden. Tabelle 2 zeigt die Häufigkeiten der dokumentierten Vorbehandlungen für beide Therapiearme.</p> <p>Mit Ausnahme eines einzigen Patienten im Crizotinib-Arm hatten alle Patienten im Vorfeld einen chirurgischen Eingriff, und knapp die Hälfte (44,5% bzw. 46,0%) hatten eine vorherige Radiotherapie durchlaufen. Der Großteil der Patienten (86,1% bzw. 78,7%) wurde mit einer systemischen Vortherapie behandelt, was durch die Einschlusskriterien der Studie bedingt ist. Patienten mit mehr als einer Vortherapie waren davor meist im Kontext einer adjuvanten Chemotherapie behandelt worden. Dem Therapiestandard entsprechend wurden überwiegend platinbasierte Chemotherapien als Erstlinientherapie im fortgeschrittenen/metastatischen Stadium angewandt (97,1% bzw. 96,0%).</p>	<p>Siehe oben stehende Ausführung zur Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme enthaltenen zusätzlichen Informationen.</p>

Spezifische Aspekte		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 2: NSCLC Vorbehandlungen in der Studie A8081007 (Full Analysis Population)			
	Crizotinib (N=173)	Chemotherapie (N=174)	
Operation, n (%)	172 (99,4)	174 (100,0)	
Vorherige Radiotherapie, n (%)	77 (44,5)	80 (46,0)	
Systemische Vorbehandlung, n (%)	172 (99,4)	174 (100,0)	
Anzahl systemischer Vorbehandlungen, n (%)			
0	0 (0,0)	0 (0,0)	
1	149 (86,1)	137 (78,7)	
2	20 (11,6)	36 (20,7)	
3	3 (1,7)	1 (0,6)	
k.A.	1 (0,6)	0 (0,0)	
Platinbasierte Chemotherapie, n (%)			
adjuvant	10 (5,8)	18 (10,3)	
fortgeschritten/metastatisch	168 (97,1)	167 (96,0)	
keine	2 (1,2)	0 (0,0)	
EGFR-TKI*, n (%)			
adjuvant	0 (0,0)	1 (0,6)	
fortgeschritten/metastatisch	18 (10,4)	21 (12,1)	
keine	155 (89,6)	152 (87,4)	
andere TKI, n (%)			

Spezifische Aspekte				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	adjuvant	0 (0,0)		0 (0,0)	
	fortgeschritten/metastatisch	0 (0,0)		0 (0,0)	
	keine	173 (100,0)		174 (100,0)	
andere Chemotherapie, n (%)					
	adjuvant	10 (5,8)		20 (11,5)	
	fortgeschritten/metastatisch	169 (97,7)		168 (96,6)	
	keine	1 (0,6)		0 (0,0)	
Biologika, n (%)					
	adjuvant	1 (0,6)		0 (0,0)	
	fortgeschritten/metastatisch	27 (15,6)		26 (14,9)	
	keine	145 (83,8)		148 (85,1)	
andere Prüfmedikation, n (%)					
	adjuvant	0 (0,0)		0 (0,0)	
	fortgeschritten/metastatisch	5 (2,9)		4 (2,3)	
	keine	168 (97,1)		170 (97,7)	
Quelle: Tabellen 14.4.2.2.1, 14.4.2.2.2 im vorläufigen Studienbericht vom 02.12.2012					
Abkürzung: k.A. = keine Angabe					
* Die Angaben zu EGFR-TKI weichen leicht ab von den in Modul 4 genannten. In Modul 4 wurden die Zahlen gemäß der Stratifizierungsangaben der Randomisierungsseite des CRF angegeben, hier sind die tatsächlich als Vorbehandlung dokumentierten Zahlen angegeben. Diese lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor.					
3. Subgruppenanalysen zu OS					
Das IQWiG kritisiert in seiner Nutzenbewertung, dass für das Gesamtüberleben keine Subgruppenanalysen (insbesondere für Alter, Geschlecht und Ethnie) im Dossier dargestellt wurden. Die Ergebnisse der Subgruppen werden an dieser Stelle für diesen Endpunkt deshalb aufgeführt. Neben Alter und Geschlecht werden zusätzlich die Daten für die				Siehe oben stehende Ausführung zur Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme enthaltenen zusätzlichen Informationen.	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Subgruppenmerkmale ECOG, Hirnmetastasen und EGFR-TKI Vorbehandlung dargestellt, da diese als Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung im Studienprotokoll der Studie A8081007 definiert waren.</p> <p>Die grundsätzlichen Limitationen durch das differenzielle Crossover und der noch unreifen OS Analyse zum Zeitpunkt der finalen PFS Analyse aufgrund der noch laufenden Studie kommen natürlich auch bei den Subgruppenanalysen zum Tragen – in gleicher Weise wie für die Gesamtpopulation. Dies ist bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen, auch wenn an dieser Stelle die Thematik nicht zum wiederholten Mal ausgeführt wird, da dies in dieser Stellungnahme (sowie im Dossier) bereits ausführlich thematisiert wurde. Generell sind in keiner der betrachteten Subgruppen Auffälligkeiten auszumachen, die auf Unterschiede durch Interaktionen bzw. Effektmodifikation hinweisen.</p>			
Tabelle 3: Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (Full Analysis Population)			
Stratum	N Crizotinib (N=173)	N Chemotherapie (N=174)	Hazard Ratio* [95% KI] p-Wert
Alter			
< 65 Jahre	146	151	0,999 [0,644 ; 1,548], p=0,4974
≥ 65 Jahr	27	23	1,130 [0,420 ; 3,042], p=0,5934
Geschlecht			
männlich	75	78	0,862 [0,473 ; 1,570], p=0,3134
weiblich	98	96	1,226 [0,714 ; 2,108], p=0,7701
ECOG			
0/1	154	159	0,947 [0,604 ; 1,486], p=0,4067

Spezifische Aspekte				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2	19	15	1,147 [0,450 ; 2,923], p=0,6130
Hirismetastasen				
ja	60	60		1,092 [0,591 ; 2,015], p=0,6106
nein	113	114		1,005 [0,592 ; 1,706], p=0,5080
Vorbehandlung mit EGFR-TKI				
ja	20	21		2,530 [0,490 ; 13,08], p=0,8744
nein	153	153		0,961 [0,634 ; 1,457], p=0,4260
Ethnie				
asiatisch	79	78		0,888 [0,491 ; 1,605], p=0,3473
nicht asiatisch	94	96		1,198 [0,694 ; 2,067], p=0,7423

Quelle: Tabelle A-1 im Anhang, Abkürzung: KI = Konfidenzintervall, * Crizotinib versus Chemotherapie

Die aus der Studie selbst schätzbare OS ist stark zuungunsten von Crizotinib verzerrt, da es nach Fortschreiten der Erkrankung im Chemotherapie-Arm der Studie A8081007 zu einem Wechsel der weiteren Behandlung auf Crizotinib für ca. 84% der Chemotherapie-Patienten kam. Insgesamt wechselten 62% der Patienten im Chemotherapie-Arm zum Analysezeitpunkt zur Crizotinib-Behandlung. Dieser Wechsel erfolgte im Median bereits nach 16,6 Wochen, d.h. für die deutlich überwiegende Dauer der Beobachtung bezüglich des Gesamtüberlebens wurden 62% der „Chemotherapie-Patienten“ mit Crizotinib behandelt. Primär aus diesem Grund konnte vermutlich aus der Studie bezüglich des OS kein positiver Effekt für Crizotinib beobachtet werden [21].

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>4. PFS & ORR – Gesamtbehandlungseffekt sowie stratifiziert nach ECOG 0/1 und 2</p> <p>Im Folgenden wird zusammenfassend noch einmal der Behandlungseffekt von Crizotinib versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemotherapie) bezüglich des ORR und des PFS dargestellt. Aus der Effektstärke ergibt sich nach Ansicht von Pfizer ein erheblicher Zusatznutzen.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse zu den Endpunkten PFS und ORR</p> <table border="1" data-bbox="147 727 1294 1018"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Crizotinib (N=173)</th> <th>Chemotherapie (N=174)</th> <th>Hazard Ratio* bzw. Risikodifferenz** [95% KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS, n (%)</td> <td>100 (57,8)</td> <td>127 (73,0)</td> <td>0,487 [0,371 ; 0,638], p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>mediane Zeit [95% KI] [in Monaten]</td> <td>7,7 [6,0-8,8]</td> <td>3,0 [2,6-4,3]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ORR, n (%)</td> <td>113 (65,3)</td> <td>34 (19,5)</td> <td>3,34 [2,43 ; 4,61%], p<0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Tabellen 23 und 31 im vorläufigen Studienbericht vom 02.12.2012</p> <p>Abkürzungen: PFS = progression free survival; ORR = objective response rate; KI = Konfidenzintervall</p> <p>* für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ (PFS); Crizotinib versus Chemotherapie</p> <p>** für den Endpunkt „objektive Ansprechrte“ (ORR); Crizotinib versus Chemotherapie</p> <p>1.</p> <p>2. Dieser hohe und unter Chemotherapie als der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher selbst in der Erstlinientherapie der Erkrankung nicht annähernd erreichte Zuwachs bezüglich der <u>objektiven Responserate (ORR)</u> unter Crizotinib, der in der Studie A8081007 gezeigt werden konnte, begründet nach Ansicht von Pfizer einen erheblichen</p>	Endpunkt	Crizotinib (N=173)	Chemotherapie (N=174)	Hazard Ratio* bzw. Risikodifferenz** [95% KI] p-Wert	PFS, n (%)	100 (57,8)	127 (73,0)	0,487 [0,371 ; 0,638], p<0,0001	mediane Zeit [95% KI] [in Monaten]	7,7 [6,0-8,8]	3,0 [2,6-4,3]		ORR, n (%)	113 (65,3)	34 (19,5)	3,34 [2,43 ; 4,61%], p<0,0001	<p>Zu den Themen "<i>Objektive Ansprechrte (ORR)</i>" und "<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>" siehe oben stehende Ausführungen.</p>
Endpunkt	Crizotinib (N=173)	Chemotherapie (N=174)	Hazard Ratio* bzw. Risikodifferenz** [95% KI] p-Wert														
PFS, n (%)	100 (57,8)	127 (73,0)	0,487 [0,371 ; 0,638], p<0,0001														
mediane Zeit [95% KI] [in Monaten]	7,7 [6,0-8,8]	3,0 [2,6-4,3]															
ORR, n (%)	113 (65,3)	34 (19,5)	3,34 [2,43 ; 4,61%], p<0,0001														

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen für die Patienten innerhalb des Indikationsgebietes.</p> <p>3. Da für das NSCLC auch in der Zweitliniensituation (und späterer Linien) eine starke Empfehlung zur Akzeptanz der ORR als Prädiktor des Gesamtüberlebens existiert (wie unter Allgemeinen Anmerkungen ausgeführt, siehe [9]), wird also durch diese Verbesserung der ORR eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer prognostizierbar und eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht.</p> <p>4. Hochsignifikante und bisher unter Chemotherapie nicht annähernd erreichte positive Effekte bezüglich des <u>progressionsfreien Überlebens (PFS)</u> wurden unter Crizotinib ebenfalls gezeigt. Pfizer weist in diesem Kontext noch mal ausdrücklich darauf hin, dass ORR und PFS im vorliegenden Indikationsgebiet als patientenrelevant anzusehen sind. Die Begründung ist ausführlich im Nutzendossier und im allgemeinen Teil der Stellungnahme ergänzend dargestellt worden.</p> <p>Außerdem werden die beiden Behandlungseffekte bezüglich ORR und PFS jeweils getrennt nach ECOG PS-Stratum aufgeführt. Dies zeigt analog zu der zuvor dargestellten Untergruppenanalyse bezüglich des OS, dass in der „Chemotherapie-Population“ von einer sehr guten Homogenität des Behandlungseffektes bezüglich des hier besonders interessierenden Faktors ECOG PS ausgegangen werden kann. Dieses Ergebnis besitzt u.a. unterstützenden Charakter für die Diskussion der Übertragbarkeit der Ergebnisse von der Chemotherapie-Population“ auf die „BSC-Population“ (siehe Allgemeine Anmerkungen, Abschnitt 5). Auch bezüglich des Effektes auf das OS ergab sich für die Untergruppenbetrachtung hinsichtlich des ECOG PS eine gute Homogenität (siehe oben, Punkt 3 der spezifischen Anmerkungen).</p>	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>Tabelle 5: Ergebnisse zu den Endpunkten PFS und ORR stratifiziert nach ECOG PS Status (0/1 vs. 2) (Full Analysis Population)</p> <table border="1" data-bbox="181 632 1151 1043"> <thead> <tr> <th>Stratum</th> <th>N Crizotinib (N=173)</th> <th>N Chemotherapie (N=174)</th> <th>Hazard Ratio* bzw. Risikodifferenz** [95% KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ECOG 0/1</td> <td>154</td> <td>159</td> <td>0,479 [0,362 ; 0,632], p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>ECOG 2</td> <td>19</td> <td>15</td> <td>0,314 [0,115 ; 0,858], p=0,0089</td> </tr> <tr> <td>ORR</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ECOG 0/1</td> <td>154</td> <td>159</td> <td>3,25 [2,36 ; 4,49], p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>ECOG 2</td> <td>19</td> <td>15</td> <td>7,11 [1,01 ; 50,04], p=0,0490</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Tabelle A-2 im Anhang</p> <p>Abkürzung: PFS = progression free survival; ORR = objective response rate; KI = Konfidenzintervall</p> <p>* für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ (PFS); Crizotinib versus Chemotherapie</p> <p>** für den Endpunkt „objektive Ansprechraterate“ (ORR); Crizotinib versus Chemotherapie</p>	Stratum	N Crizotinib (N=173)	N Chemotherapie (N=174)	Hazard Ratio* bzw. Risikodifferenz** [95% KI] p-Wert	PFS				ECOG 0/1	154	159	0,479 [0,362 ; 0,632], p<0,0001	ECOG 2	19	15	0,314 [0,115 ; 0,858], p=0,0089	ORR				ECOG 0/1	154	159	3,25 [2,36 ; 4,49], p<0,0001	ECOG 2	19	15	7,11 [1,01 ; 50,04], p=0,0490	
Stratum	N Crizotinib (N=173)	N Chemotherapie (N=174)	Hazard Ratio* bzw. Risikodifferenz** [95% KI] p-Wert																										
PFS																													
ECOG 0/1	154	159	0,479 [0,362 ; 0,632], p<0,0001																										
ECOG 2	19	15	0,314 [0,115 ; 0,858], p=0,0089																										
ORR																													
ECOG 0/1	154	159	3,25 [2,36 ; 4,49], p<0,0001																										
ECOG 2	19	15	7,11 [1,01 ; 50,04], p=0,0490																										
<p>5. QoL-Daten: EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D</p> <p>In der Studie A8081007 wurde die Lebensqualität mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D abgefragt. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung</p>	<p>Siehe oben stehende Ausführung zur Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme enthaltenen zusätzlichen Informationen.</p>																												

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lagen jedoch nur wenige Auswertungen der Daten zur Lebensqualität vor. Das IQWiG kritisiert in seiner Nutzenbewertung, dass lediglich Daten zum globalen Score des QLQ-C30 sowie seinen Funktionsscores dargestellt und dass keine Ausgangswerte angegeben werden. Dem ist von Seiten der Firma Pfizer grundsätzlich zuzustimmen, die knappe Darstellung im Dossier ist dem speziellen Umstand der bedingten Zulassung geschuldet, die vor dem Vorliegen des jetzt verfügbaren kompletten (vorläufigen) Studienberichts zur Studie A8081007 erfolgte.</p> <p>Die Darstellung der Werte zu Baseline EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D befindet sich im Anhang der Stellungnahme (und im vorläufigen Studienbericht zur A8081007).</p> <p>Durch den vorläufigen Studienbericht sind mittlerweile detaillierte Analysen zu den drei Instrumenten – den jeweiligen Summenscores und ihren Einzelkomponenten – verfügbar. Diese werden nun im Folgenden dargestellt. Die zugrunde liegende Population ist die sog. PRO Population, die alle diejenigen Patienten der „Full Analysis Population“ (der Wirksamkeitsanalyse) enthält, für die eine Erhebung zur Lebensqualität zu Baseline sowie mind. eine weitere im Verlauf der Studie vorliegt. Für QLQ-C30 und QLQ-LC13 umfasst dieses Kollektiv 162 (Crizotinib) bzw. 151 (Chemotherapie) Patienten. Für EQ-5D besteht das Kollektiv aus 160 (Crizotinib) bzw. 150 (Chemotherapie) Patienten.</p> <p>Als Effektschätzer wird für QLQ-C30 und QLQ-LC13 jeweils die mittlere Änderung zu Studienende (EOT: end of treatment) gegenüber Baseline angegeben. Zudem werden die Effekte in Form von Hedges' g angegeben.</p> <p>Für die Nutzenbewertung hat Pfizer zusätzlich Responderanalysen berechnet. Diese zusätzlichen Responderanalysen beruhen auf den jeweiligen mittleren Veränderungen der Patienten über den Studienverlauf. Ein Patient gilt demnach als Responder, wenn er im Mittel (über die verschiedenen Erhebungszeitpunkte) eine Verbesserung von mind. 10 Punkten auf der jeweiligen Skala erreicht hat. Eine individuelle Änderung von mind. 10 Punkten gilt für die genannten Skalen als mäßige Änderung [22]. Diese Responderanalyse</p>	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird im Folgenden als „Definition 1“ bezeichnet.</p> <p>Eine zusätzliche Variante für die Definition der Responder stellt eine weitere Analyse (enthalten in [23]) dar, die einen alternativen Ansatz zur Definition eines Responders verfolgt (im Folgenden als „Definition 2“ bezeichnet). Hierzu wird für jeden Patient die Rate an Zyklen berechnet, zu denen er als Responder gilt (mindestens 10 Punkte Verbesserung gegenüber Baseline). Pro Behandlungsarm kann so eine mittlere Rate berechnet werden.</p> <p>Die Ergebnisse der beiden Responderanalysen stimmen weitestgehend überein, lediglich in zwei Fällen liegen Abweichungen vor: „Finanzielle Schwierigkeiten“ (QLQ-C30) und „Schmerzen (andere)“ (QLQ-LC13). Wir betrachten bei der Interpretation derjenigen Scores einen Zusatznutzen als gegeben (Wahrscheinlichkeit: Hinweis), wenn die Ergebnisse beider Responderansätze kongruente Ergebnisse liefern (d.h. wenn beide Responderdefinitionen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Crizotinib liefern). Zeigt sich in nur einem der beiden Ansätze ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Crizotinib, dann bewerten wir das als Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>QLQ-C30</u></p> <p>Der globale Lebensqualitätsscore des QLQ-C30 ist für alle drei Analysen zugunsten von Crizotinib statistisch signifikant sowie klinisch relevant verbessert (Hedges'g: Konfidenzintervall vollständig > 0,2 und Responderanalysen gemäß Definition). Ebenso zeigt sich ein klinisch relevantes (und statistisch signifikantes) Ergebnis bzgl. des Hedges'g für die Körperliche Funktion. In den Responderanalysen sind die Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion statistisch signifikant und damit relevant verbessert. Bei den Einzelsymptomen des QLQ-C30 sind nach der IQWiG Definition der klinischen Relevanz über Hedges'g folgende Symptome klinisch relevant zugunsten von Crizotinib verbessert: Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit. Für</p>	

Spezifische Aspekte			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Diarrhoe zeigt sich eine Verschlechterung zuungunsten von Crizotinib gemäß Hedges g, die sich in den Responderanalysen allerdings nicht bestätigt (p=0,6597 bzw. p=0,5551). Die Responderanalysen liefern folgende statistisch signifikante und damit gemäß IQWiG Methodik klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von Crizotinib: Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot, Appetitverlust.</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30: globaler Score, Funktionsscores und Einzelkomponenten (PRO Analysis Population)</p>				
	Effektschätzer		Responder-Analysen Definition 1**	Responder-Analysen Definition 2***
	Mittlere Änderung* zu Baseline			
	Effektschätzer [95% KI] p-Wert	Hedges' g** [95% KI] p-Wert	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert	Differenz der mittleren Raten [95% KI] p-Wert
globaler Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität	9,84 [5,39 ; 14,28] p < 0.0001	0,49 [0,27 ; 0,72] p < 0,0001	2,1 [1,4 ; 3,0] p<0,0001	17,1 [8,5;25,6] p=0,0001
Körperliche Funktion	10,11 [6,12 ; 14,10] p < 0.0001	0,56 [0,34 ; 0,79] p < 0,0001	2,3 [1,4 ; 3,8] p=0,0007	16,4 [8,3;24,5] p<0,0001
Rollenfunktion	8,75	0,38	2,1	11,4

Spezifische Aspekte					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[3,57 ; 13,92] p = 0,0009	[0,15 ; 0,60] p = 0,0010	[1,4 ; 3,3] p=0,0006	[2,9;19,9] p=0,0088	
Emotionale Funktion	5,06 [1,06 ; 9,06] p = 0,0132	0,28 [0,06 ; 0,50] p = 0,0133	1,5 [1,1 ; 2,2] p=0,0127	8,8 [+0,0;17,7] p=0,0493	
Kognitive Funktion	3,67 [-0,16 ; 7,49] p = 0,0606	0,21 [-0,01 ; 0,43] p = 0,0601	1,0 [0,6 ; 1,6] p=0,9158	2,6 [-5,7;10,9] p=0,5371	
Soziale Funktion	8,76 [3,40 ; 14,12] p = 0,0014	0,36 [0,14 ; 0,59] p = 0,0014	1,6 [1,1 ; 2,1] p=0,0063	13,1 [3,4;22,7] p=0,0080	
Müdigkeit	-11,91 [-16,70 ; -7,12] p < 0,0001	-0,55 [-0,78 ; -0,33] p < 0,0001	2,3 [1,6 ; 3,2] p<0,0001	24,0 [15,1;32,8] p<0,0001	
Übelkeit und Erbrechen	0,58 [-2,72 ; 3,89] p = 0,7285	0,04 [-0,18 ; 0,26] p = 0,7279	0,8 [0,5 ; 1,4] p=0,4634	-3,2 [-11,1;4,6] p=0,4228	
Schmerzen	-12,89 [-17,40 ; -8,38] p < 0,0001	-0,63 [-0,86 ; -0,41] p < 0,0001	2,1 [1,5 ; 3,1] p<0,0001	19,1 [9,8;28,5] p<0,0001	
Atemnot	-12,89 [-18,01 ; -7,77] p < 0,0001	-0,56 [-0,78 ; -0,33] p < 0,0001	2,0 [1,4 ; 2,9] p=0,0001	15,4 [6,7;24,1] p=0,0006	
Schlaflosigkeit	-8,61 [-12,88 ; -4,33] p < 0,0001	-0,45 [-0,67 ; -0,22] p = 0,0001	1,3 [0,9 ; 1,8] p=0,1698	6,4 [-1,9;14,7] p=0,1294	

Spezifische Aspekte					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Appetitverlust	-5,17 [-9,48 ; -0,85] p = 0,0190	-0,27 [-0,49 ; -0,04] p = 0,0190	1,6 [1,1 ; 2,3] p=0,0150	11,7 [3,3;20,2] p=0,0065	
Verstopfung	7,78 [2,61 ; 12,96] p = 0,0032	0,33 [0,11 ; 0,56] p = 0,0033	0,7 [0,4 ; 1,1] p=0,1008	-6,8 [-13,8;0,2] p=0,0566	
Diarrhoe	11,00 [6,46 ; 15,53] p < 0,0001	0,54 [0,31 ; 0,76] p < 0,0001	0,9 [0,5 ; 1,5] p=0,6597	-2,0 [-8,8;4,7] p=0,5551	
Finanzielle Schwierigkeiten	-4,33 [-9,20 ; 0,53] p = 0,0808	-0,20 [-0,42 ; 0,02] p = 0,0803	1,6 [1,1 ; 2,3] p=0,0227	8,3 [-0,6;17,2] p=0,0675	
<p>Quelle: Tabelle A-3 im Anhang</p> <p>Abkürzung: KI = Konfidenzintervall</p> <p>* durch ein Modell mit wiederholten Messungen (Modell mit gemischten Effekten) mit den folgenden Variablen: Intercept, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion, Baseline EORTC QLQ-C30 Wert (plus Dauer seit der ersten Dosisgabe als zufälliger Effekt)</p> <p>** ein Patient erfüllt das Kriterium eines Responders, wenn er im Mittel eine Verbesserung um mind. 10 Punkte erreicht (über alle beobachteten Zeitpunkte)</p> <p>*** mittlere Rate der Zyklen pro Patient, in der eine Verbesserung um mind. 10 Punkte erreicht wird</p> <p><u>QLQ-LC13</u></p> <p>Für alle zehn Symptome des QLQ-LC13 ergeben sich für die mittlere Änderung gegenüber Baseline statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Crizotinib.</p> <p>Hedges'g zeigt für folgende Symptome klinisch relevante (und statistisch signifikante) Ergebnisse: Atemnot, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm oder Schulter), Schmerzen</p>					

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>(andere), Husten, Haarausfall.</p> <p>Die Responderanalysen sind statistisch signifikant für die Symptome Atemnot, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm oder Schulter) und Husten.</p> <p>Hierzu sei angemerkt dass die Prävalenz von Symptomen im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung Patienten durch die schwerwiegenden Krankheits-symptome bedeutend in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [24]. Am häufigsten berichten Patienten bei Erstdiagnose von Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dyspnoe, Husten und Schmerzen. Dabei werden besonders die Symptome Dyspnoe, Schmerzen und Appetitlosigkeit sehr häufig von Patienten als intensiv und belastend bewertet [25].</p> <p>Tabelle 7: Ergebnisse zum EORTC QLQ-LC13 (PRO Analysis Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Effektschätzer</th> <th>Responder-analysen Definition 1**</th> <th>Responder-analysen Definition 2***</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Mittlere Änderung* zu Baseline</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Effektschätzer [95% KI] p-Wert</th> <th>Hedges' g [95% KI] p-Wert</th> <th>Relatives Risiko [95% KI] p-Wert</th> <th>Differenz der mittleren Raten [95% KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atemnot</td> <td>-12,34 [-16,34 ; -8,34] p < 0,0001</td> <td>-0,67 [-0,91 ; -0,46] p < 0,0001</td> <td>2,3 [1,5 ; 3,4] p<0,0001</td> <td>1. 26,5 2. [17,5;35,4] p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen (Thorax)</td> <td>-13,11 [-17,11 ; -9,11] p < 0,0001</td> <td>-0,73 [-0,96 ; -0,50] p < 0,0001</td> <td>1,8 [1,3 ; 2,6] p=0,0008</td> <td>12,6 [3,5;21,7] p=0,0067</td> </tr> </tbody> </table>		Effektschätzer		Responder-analysen Definition 1**	Responder-analysen Definition 2***		Mittlere Änderung* zu Baseline					Effektschätzer [95% KI] p-Wert	Hedges' g [95% KI] p-Wert	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert	Differenz der mittleren Raten [95% KI] p-Wert	Atemnot	-12,34 [-16,34 ; -8,34] p < 0,0001	-0,67 [-0,91 ; -0,46] p < 0,0001	2,3 [1,5 ; 3,4] p<0,0001	1. 26,5 2. [17,5;35,4] p<0,0001	Schmerzen (Thorax)	-13,11 [-17,11 ; -9,11] p < 0,0001	-0,73 [-0,96 ; -0,50] p < 0,0001	1,8 [1,3 ; 2,6] p=0,0008	12,6 [3,5;21,7] p=0,0067				
	Effektschätzer		Responder-analysen Definition 1**	Responder-analysen Definition 2***																									
	Mittlere Änderung* zu Baseline																												
	Effektschätzer [95% KI] p-Wert	Hedges' g [95% KI] p-Wert	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert	Differenz der mittleren Raten [95% KI] p-Wert																									
Atemnot	-12,34 [-16,34 ; -8,34] p < 0,0001	-0,67 [-0,91 ; -0,46] p < 0,0001	2,3 [1,5 ; 3,4] p<0,0001	1. 26,5 2. [17,5;35,4] p<0,0001																									
Schmerzen (Thorax)	-13,11 [-17,11 ; -9,11] p < 0,0001	-0,73 [-0,96 ; -0,50] p < 0,0001	1,8 [1,3 ; 2,6] p=0,0008	12,6 [3,5;21,7] p=0,0067																									

Spezifische Aspekte					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schmerzen (Arm oder Schulter)	-11,24 [-15,39 ; -7,10] p < 0,0001	-0,60 [-0,83 ; -0,38] p < 0,0001	1,7 [1,2 ; 2,6] p=0,0052	12,8 [3,6;21,9] p=0,0065	
Schmerzen (andere)	-10,67 [-15,82 ; -5,52] p < 0,0001	-0,46 [-0,68 ; -0,24] p = 0,0001	1,2 [0,9 ; 1,7] p=0,2001	9,7 [0,2;19,1] p=0,0446	
Husten	-12,60 [-17,02 ; -8,18] p < 0,0001	-0,63 [-0,86 ; -0,41] p < 0,0001	1,7 [1,3 ; 2,2] p=0,0001	17,9 [8,2;27,5] p=0,0003	
Mundschmerzen	-5,39 [-8,35 ; -2,44] p = 0,0004	-0,41 [-0,63 ; -0,18] p = 0,0004	1,0 [0,5 ; 2,2] p=0,9677	1,1 [-4,2;6,3] p=0,6930	
Schluckbeschwerden	-2,96 [-5,68 ; -0,24] p = 0,0326	-0,24 [-0,46 ; -0,02] p = 0,0328	1,7 [0,9 ; 3,3] p=0,1097	4,3 [-1,5;10,1] p=0,1424	
Periphere Neuropathie	-7,46 [-12,58 ; -2,34] p = 0,0043	-0,32 [-0,55 ; -0,10] p = 0,0044	1,0 [0,6 ; 1,6] p=0,9091	-0,3 [-7,3;6,7] p=0,9323	
Haarausfall	-15,74 [-20,70 ; -10,77] p < 0,0001	-0,70 [-0,93 ; -0,48] p < 0,0001	1,5 [1,0 ; 2,2] p=0,0696	8,3 [-0,5;17,2] p=0,0651	
Bluthusten	-3,62 [-6,01 ; -1,23] p = 0,0030	-0,34 [-0,56 ; -0,11] p = 0,0031	0,9 [0,4 ; 2,3] p=0,8771	-0,1 [-4,5;4,3] p=0,9665	

Quelle: Tabelle A-4 im Anhang
Abkürzung: KI = Konfidenzintervall

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>* durch ein Modell mit wiederholten Messungen (Modell mit gemischten Effekten) mit den folgenden Variablen: Intercept, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion, Baseline EORTC QLQ-LC13 Wert (plus Dauer seit der ersten Dosisgabe als zufälliger Effekt)</p> <p>** ein Patient erfüllt das Kriterium eines Responders, wenn er im Mittel eine Verbesserung um mind. 10 Punkte erreicht (über alle beobachteten Zeitpunkte)</p> <p>*** mittlere Rate der Zyklen pro Patient, in der eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte erreicht wird</p> <p><u>EQ-5D</u></p> <p>Für den stetigen Summenscore des EQ-5D sowie dessen Visuelle Analogskala (VAS) werden ebenfalls die mittlere Änderung gegenüber Baseline und Hedges'g als Effektmaße angegeben. Da für den EQ-5D keine validierte Relevanzschwelle anerkannt ist, werden keine Responderanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse sind für die VAS statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Crizotinib. Für den Summenscore zeigen sich keine statistisch signifikanten Veränderungen. Jedoch ist der Summenscore des EQ-5D ein Utility-Maß, das für die Nutzenbewertung nicht als relevant angesehen wird.</p> <p>Die Einzelkomponenten des EQ-5D zeigen für drei der fünf Merkmale statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten Crizotinib: Beweglichkeit/Mobilität, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden. Ein positives Ereignis ist bei der Operationalisierung der Odds Ratios definiert als das Nicht-Vorhandensein von Problemen im jeweiligen Score versus mäßigen/extremen Problemen.</p>	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Tabelle 8: Ergebnisse zum EQ-5D: Summenscore und visuelle Analogskala (PRO Analysis Population)</p> <table border="1" data-bbox="147 600 922 1136"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Effektschätzer</th> </tr> <tr> <th>Mittlere Änderung zu Baseline*</th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th>Effektschätzer [95% KI] p-Wert</th> <th>Hedges' g [95% KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EQ-5D Summenscore</td> <td>0,10 [-0,01 ; 0,21] p = 0,0648</td> <td>0,34 [-0,02 ; 0,68] p = 0,0665</td> </tr> <tr> <td>EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)</td> <td>10,73 [6,85 ; 14,62] p < 0,0001</td> <td>0,61 [0,39 ; 0,84] p < 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Tabelle A-5 im Anhang; Abkürzung: KI = Konfidenzintervall</p> <p>* VAS: durch ein Modell mit wiederholten Messungen (Modell mit gemischten Effekten) mit den folgenden Variablen: Intercept, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion, jeweiliger Baseline EORTC EQ-5D Wert (plus Dauer seit der ersten Dosierung als zufälliger Effekt); Summenscore: Änderung zum Zeitpunkt EOT gegenüber Baseline</p>		Effektschätzer		Mittlere Änderung zu Baseline*			Effektschätzer [95% KI] p-Wert	Hedges' g [95% KI] p-Wert	EQ-5D Summenscore	0,10 [-0,01 ; 0,21] p = 0,0648	0,34 [-0,02 ; 0,68] p = 0,0665	EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)	10,73 [6,85 ; 14,62] p < 0,0001	0,61 [0,39 ; 0,84] p < 0,0001		
		Effektschätzer														
	Mittlere Änderung zu Baseline*															
	Effektschätzer [95% KI] p-Wert	Hedges' g [95% KI] p-Wert														
EQ-5D Summenscore	0,10 [-0,01 ; 0,21] p = 0,0648	0,34 [-0,02 ; 0,68] p = 0,0665														
EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)	10,73 [6,85 ; 14,62] p < 0,0001	0,61 [0,39 ; 0,84] p < 0,0001														

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tabelle 9: Ergebnisse zum EQ-5D: Einzelkomponenten (PRO Analysis Population)</p>	
	Effektschätzer
EQ-5D	OR* [95% KI] p-Wert keine Probleme vs. mäßige/extreme Probleme
Beweglichkeit/Mobilität Keine Probleme Mäßige Probleme Extreme Probleme	2,59 [1,24 ; 5,40] p = 0,001
Für sich selbst sorgen Keine Probleme Mäßige Probleme Extreme Probleme	2,18 [0,82 ; 5,83] p = 0,120
Allgemeine Tätigkeiten Keine Probleme Mäßige Probleme Extreme Probleme	2,15 [1,05 ; 4,42] p = 0,037
Schmerzen/körperliche Beschwerden Keine Probleme Mäßige Probleme	2,34 [1,15 ; 4,76] p = 0,019

Spezifische Aspekte		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<table border="1"> <tr> <td>Extreme Probleme</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Angst/Niedergeschlagenheit</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Keine Probleme</td> <td>1,39 [0,69 ; 2,80]</td> </tr> <tr> <td>Mäßige Probleme</td> <td>p = 0,362</td> </tr> <tr> <td>Extreme Probleme</td> <td></td> </tr> </table>	Extreme Probleme		Angst/Niedergeschlagenheit		Keine Probleme	1,39 [0,69 ; 2,80]	Mäßige Probleme	p = 0,362	Extreme Probleme		
Extreme Probleme											
Angst/Niedergeschlagenheit											
Keine Probleme	1,39 [0,69 ; 2,80]										
Mäßige Probleme	p = 0,362										
Extreme Probleme											
<p>Quelle: Tabelle A-6 im Anhang, Abkürzungen: OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall</p> <p>* für den Vergleich Crizotinib vs. Chemotherapie zum Zeitpunkt EOT</p> <p><u>Fazit zu den Ergebnissen der Symptomatik (Morbidity) und Lebensqualität:</u></p> <p>Für den QLQ-C30 wird eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität erreicht. Für den globalen Score, für vier der fünf Funktionsskalen sowie für fünf der neun Einzelsymptome erfüllen die Schätzer der Responderanalyse die Kriterien einer bedeutsamen Verbesserung. Wir fordern daher die Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Bewertung der Lebensqualität nach QLQ-C30.</p> <p>Für den QLQ-LC13 werden konsistente Effekte beobachtet: es kann für die vier der zehn Symptome jeweils eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden, bei allen anderen Parametern zeigt sich kein Unterschied. Die Bewertung sollte auch für dieses Instrument in einem beträchtlichen Zusatznutzen resultieren.</p> <p>Konsistent dazu liegen auch die Ergebnisse für EQ-5D im Rahmen dessen und rechtfertigen einen Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß.</p> <p>Die folgende Tabelle 10 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Beleglage zum Zusatznutzen hinsichtlich der Symptomatik (Morbidity) und der Lebensqualitätsaspekte.</p>											

Spezifische Aspekte			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 10: Überblick über die Beleglage zum Zusatznutzen			
Endpunkt	Resultat (qualitativ)	Einschätzung zum Zusatznutzen (Ausmaß, Wahrscheinlichkeit)	
Morbidität/Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30			
• Müdigkeit	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Response-Rate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Übelkeit und Erbrechen	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
• Schmerzen	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Response-Rate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Atemnot	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Response-Rate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	

Spezifische Aspekte			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Schlaflosigkeit	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
• Appetitverlust	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Responderrate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Verstopfung	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
• Diarrhoe	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
• Finanzielle Schwierigkeiten	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
EORTC QLQ-LC13			
• Atemnot	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Responderrate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Schmerzen (Thorax)	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Responderrate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Schmerzen (Arm oder Schulter)	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Responderrate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Schmerzen (andere)	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Responderrate	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Husten	Statistisch signifikanter und damit	Hinweis auf einen beträcht-	

Spezifische Aspekte			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	relevanter Unterschied der Respon- derrate	lichen Zusatznutzen	
• Mundschmerzen	Kein statistisch signifikanter Unter- schied	Kein Zusatznutzen oder Zu- satzschaden	
• Schluckbeschwerden	Kein statistisch signifikanter Unter- schied	Kein Zusatznutzen oder Zu- satzschaden	
• Periphere Neuropathie	Kein statistisch signifikanter Unter- schied	Kein Zusatznutzen oder Zu- satzschaden	
• Haarausfall	Kein statistisch signifikanter Unter- schied	Kein Zusatznutzen oder Zu- satzschaden	
• Bluthusten	Kein statistisch signifikanter Unter- schied	Kein Zusatznutzen oder Zu- satzschaden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Krankheitsspezifische Instrumente			
EORTC QLQ-C30			
• globaler Gesundheits- status/ gesundheitsbezogene Lebensqualität	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Respon- derrate	Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatznutzen	
• Körperliche Funktion	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Respon- derrate	Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatznutzen	
• Rollenfunktion	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Respon- derrate	Hinweis auf einen beträcht- lichen Zusatznutzen	

Spezifische Aspekte			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Emotionale Funktion	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Responderate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Kognitive Funktion	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
• Soziale Funktion	Statistisch signifikanter und damit relevanter Unterschied der Responderate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Generisches Instrument			
EQ-5D			
• EQ-5D Summenscore	Statistisch signifikanter und relevanter Unterschied der Score-Änderung	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
• EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)	Statistisch signifikanter und relevanter Unterschied der Score-Änderung	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Beweglichkeit/Mobilität	Statistisch signifikantes Odds-Ratio für Patienten „ohne Probleme“ versus mit Problemen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Für sich selbst sorgen	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
• Allgemeine Tätigkeiten	Statistisch signifikantes Odds-Ratio für Patienten „ohne Probleme“ versus mit Problemen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
• Schmerzen/körperliche Beschwerden	Statistisch signifikantes Odds-Ratio für Patienten „ohne Probleme“ versus mit Problemen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="147 323 472 411"> <ul style="list-style-type: none"> Angst/Niedergeschlagenheit </td> <td data-bbox="472 323 869 411">Kein statistisch signifikanter Unterschied</td> <td data-bbox="869 323 1193 411">Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden</td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> Angst/Niedergeschlagenheit 	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
<ul style="list-style-type: none"> Angst/Niedergeschlagenheit 	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden		
<p>6. Unerwünschte Ereignisse: Häufigkeit des Auftretens unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Personenjahre (Verhältnis der Inzidenzraten)</p> <p>Für die sechs unerwünschten Ereignisse, die das IQWiG in seiner Nutzenbewertung als relevant für die vorliegende Bewertung erachtet hat, werden an dieser Stelle Inzidenzraten der beiden Behandlungen ins Verhältnis gesetzt (incidence rate ratios), da durch diese Darstellung der nicht unerhebliche Umstand der zwischen beiden Behandlungsgruppen deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer gemeinsam mit der Häufigkeit des Auftretens berücksichtigt wird (mediane Behandlungsdauer unter Crizotinib: 31 Wochen, unter Chemotherapie: 12.3 Wochen). Im Gegensatz zu der weniger aussagekräftigen Darstellung der rohen Ereignisraten, werden in dieser Analyse die jeweiligen zugrunde liegenden Personenjahre unter Beobachtung in die Berechnung mit einbezogen. Dieses Maß der Inzidenzrate ist in der Pharmakoepidemiologie ein anerkanntes Standardmaß zur Beurteilung von Risikoaspekten von Arzneimitteln.</p> <p>Die absoluten Ereignishäufigkeiten dieser sechs relevanten unerwünschten Ereigniskategorien befinden sich in Tabelle A-7 im Anhang.</p> <p>Zusätzlich zu den bereits im Dossier dargelegten unerwünschten Ereignissen sind an dieser Stelle auch Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit angeführt. In der Nutzenbewertung wird durch das IQWiG aufgrund der Fachinformationen zu Docetaxel und Pemetrexed die Nebenwirkung „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ als relevanter Endpunkt identifiziert. Im Modul 4 des Nutzendossiers sind unerwünschte Ereignisse, die bei mehr als 15 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm auftraten, aufgeführt. Das führt dazu, dass (aufgrund des häufigeren Auftretens)</p>	<p>Siehe oben stehende Ausführung zur Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme enthaltenen zusätzlichen Informationen.</p>			

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lediglich die Ereignisse Ausschlag (Rash) und Haarausfall (Alopezia) als MedDRA Preferred Terms der Organklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ genannt werden. Aufgrund dessen bezieht das IQWiG bezieht den Endpunkt nicht in die Bewertung ein. Um eine umfassende Bewertung durchführen zu können, bedarf es einer ausführlicheren Darstellung. Tabelle A-8 im Anhang gibt einen Überblick über die Häufigkeiten aller unerwünschten Ereignisse der Organklasse (MedDRA System Organ Class) „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ in den Therapiearmen und getrennt für die beiden Chemotherapeutika. Unter Berücksichtigung aller Ereignisse in dieser Organklasse zeigt sich ein deutlicher Vorteil zugunsten von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie (34,9% vs. 43,9%).</p> <p>Die Ergebnisse des zeitabhängigen Auftretens der sechs Nebenwirkungen zeigen in drei Fällen statistisch signifikante Nachteile für Crizotinib (Diarrhoe, Erbrechen, Sehstörungen). Für die Ereignisse Verstopfung und Übelkeit ist durch Einbeziehen des zeitlichen Aspekts kein Schaden für Crizotinib zu konstatieren. Eine Analyse basierend auf den rohen Ereignisraten für diese beiden Nebenwirkungen (Verstopfung: beträchtlich, Übelkeit: gering) wird durch die Einbeziehung der unterschiedlichen Behandlungsdauern widerlegt.</p>	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse pro Personenjahre (Safety Analysis Population)</p>	
<p>Unerwünschtes Ereignis</p>	<p>Verhältnis der Inzidenzraten [95%KI] p-Wert</p>
<p>Verstopfung</p>	<p>1,05 [0,72 ; 1,56] p=0,7903</p>
<p>Diarrhoe</p>	<p>3,12 [2,11 ; 4,62] p<0,0001</p>
<p>Übelkeit</p>	<p>1,03 [0,75 ; 1,42] p=0,8425</p>
<p>Erbrechen</p>	<p>1,93 [1,27 ; 2,94] p=0,0021</p>
<p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</p>	<p>0,36 [0,25 ; 0,55] p<0,0001</p>
<p>Sehstörungen</p>	<p>9,13 [5,39;15,45]</p>

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<table border="1" data-bbox="152 320 920 360"> <tr> <td data-bbox="152 320 555 360"></td> <td data-bbox="555 320 920 360">p<0,0001</td> </tr> </table> <p data-bbox="152 379 479 443">Quelle: Tabelle A-7 im Anhang Abkürzung: KI = Konfidenzintervall</p> <p data-bbox="152 517 1328 858">Wie man aus dieser Darstellung entnehmen kann, ergibt sich aus diesen Angaben in Tabelle 11 ein Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie bezüglich „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, sowie ein im Vergleich zu Chemotherapie stärkerer Schaden von Crizotinib bezüglich Diarrhöe und Erbrechen. Nahezu alle Ereignisse in beiden Therapiearmen wurden als Grad 1 oder 2 (leicht oder moderat) eingestuft. Die nominell zuungunsten von Crizotinib auffälligen „Sehstörungen-Nebenwirkungen“ werden unter dem folgenden Punkt 8 separat betrachtet. Die spezifischen Anmerkungen bezüglich ihres Schweregrades und Ihrer daraus resultierenden Bewertung für die Nutzenbewertung werden separat diskutiert.</p> <p data-bbox="152 884 1328 1385">Auf Basis der Fachinformation und der langjährigen Erfahrung bei der Behandlung mit Docetaxel- oder Pemetrexed ergeben sich in einigen Substanzklassen zudem deutliche Unterschiede bei der Anwendung supportiver Medikationen. Laut Fachinformation sollen Patienten vor Beginn der Chemotherapie präventiv mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. Dadurch sollen besonders allergische Hautreaktionen durch die Chemotherapie verhindert werden. So betrug die Verabreichung von Dexamethason im Crizotinib Arm 19,8%, im Chemotherapie Arm hingegen 90,6%. Zudem haben Kortikosteroide einen antiemetischen Effekt. Die niedrigere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen im Chemotherapie Arm kann darüber hinaus sicher auch zum Teil auf die häufigere Anwendung von Antiemetika zurückgeführt werden. Die supportive Therapie mit Antiemetika betrug im Crizotinib Arm 20,3%, im Chemotherapie Arm hingegen 67,3%, so dass es möglich ist dass der Effekt der Chemotherapie auf die UE Übelkeit und Erbrechen gegenüber Crizotinib unterschätzt wird. Durch Crizotinib verursachte Übelkeit wird in der Praxis durch die zuneh-</p>		p<0,0001	
	p<0,0001		

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mende Erfahrung mit dem Medikament durch supportive Antiemetikagabe besser handhabbar.</p> <p>Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass das häufigere Auftreten der unerwünschten Ereignisse in den Kategorien Diarrhoe, Verstopfung Erbrechen und Übelkeit insgesamt die Lebensqualität der Patienten im Crizotinib-Arm nicht relevant beeinträchtigt haben. Keine der hier genannten UE zeigte einen signifikant negativen Effekt speziell in der QLQ C30 Erhebung. Es wurden vielmehr, wie in Abschnitt 5 der spezifischen Aspekte der Stellungnahme ersichtlich wird, konsistente Verbesserungen der Lebensqualität und Symptomatik erreicht. Daraus lässt sich die Interpretation ableiten, dass der Patient die Crizotinib-Therapie im Zusammenhang mit seiner Grunderkrankung als weniger belastend erlebt als ein Chemotherapie-Patient.</p>	
<p>7. Schweregrad beobachteter Sehstörungen</p> <p>Unter dem Begriff „Sehstörungen“ wurden in Modul 4 folgende MedDRA preferred terms zusammengefasst: Chromatopsie, Doppeltsehen, Farbsäume, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, visuelles Leuchten, Gesichtsfelddefekt, Sehverschlechterung und Mouches volantes. Diese Operationalisierung des Endpunkts „Sehstörungen“ wird vom IQWiG in der Nutzenbewertung grundsätzlich akzeptiert. Aufgrund des höheren Anteils an Patienten im Crizotinib-Arm im Vergleich zu Chemotherapie-Arm, für die mindestens eines der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse berichtet wurde (59,9% vs. 9,4%), hat das IQWiG einen größeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß bzgl. dieses Endpunkts abgeleitet.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme gehen wir nun spezifischer auf die Häufigkeit und den Schweregrad der einzelnen Komponenten der „Sehstörungen“ ein. Tabelle A-9 im Anhang zeigt die Verteilung der einzelnen Komponenten sowie der Sehstörungen insgesamt nach ihrem jeweiligen Schweregrad, den der Prüfarzt anhand der CTCAE Kriterien (National</p>	<p>Siehe oben stehende Ausführung zur Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme enthaltenen zusätzlichen Informationen.</p>

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Version 3.0) zugeordnet hatte. Alle Ereignisse in beiden Therapiearmen wurden nach Grad 1 oder 2 (leicht oder moderat) eingestuft. Schwerere Sehstörungen (Grad 3 oder höher) wurden nicht berichtet. Wenngleich die reinen Anteilswerte der Ereignisse zu Ungunsten von Crizotinib ausfallen, handelt es sich durchwegs um milde Sehstörungen, die zu über 90% vom CTC Grad 1 waren und die von daher u.E. nicht zu einer Feststellung eines „größeren Schadens, Ausmaß beträchtlich“ resultieren können. Wir bewerten dies als größeren Schaden von geringem Ausmaß.</p>									
<p>8. Weitere AE/SAE Auswertungen</p> <p>Im Folgenden werden die Häufigkeiten und ggf. Inzidenzraten für wichtige Kategorien unerwünschter Ereignisse übersichtlich zusammengefasst. Damit können alle in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht letztlich beurteilbare Aspekte auf der Basis des Studienberichts und weniger post hoc Analysen geklärt werden.</p> <p>Tabelle 12: Darstellung der Häufigkeit ausgewählter unerwünschter Ereignisse (Safety Population)</p> <table border="1" data-bbox="147 979 1243 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 979 504 1362">Art des unerwünschten Ereignisses</th> <th data-bbox="504 979 678 1362">Crizotinib (N = 172) Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th data-bbox="678 979 866 1362">Chemotherapie (N = 171) Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th data-bbox="866 979 1243 1362">Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95% KI] p-Wert* Verhältnis der Inzidenzraten [95% KI]** p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Art des unerwünschten Ereignisses	Crizotinib (N = 172) Patienten mit Ereignis n (%)	Chemotherapie (N = 171) Patienten mit Ereignis n (%)	Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95% KI] p-Wert* Verhältnis der Inzidenzraten [95% KI]** p-Wert					<p>Siehe oben stehende Ausführung zur Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme enthaltenen zusätzlichen Informationen.</p>
Art des unerwünschten Ereignisses	Crizotinib (N = 172) Patienten mit Ereignis n (%)	Chemotherapie (N = 171) Patienten mit Ereignis n (%)	Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95% KI] p-Wert* Verhältnis der Inzidenzraten [95% KI]** p-Wert						

Spezifische Aspekte				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schwerwiegende UE – <u>ohne</u> fatale SUE wegen Progress	54 (31,4)	37 (21,6)	1,45 [1,01; 2,08] p = 0,041 0,72 [0,48 ; 1,10] p = 0,127	
Schwerwiegende UE – ohne fatale SUE	50 (29,1)	36 (21,1)	1,38 [0,95;2,00] p = 0,083 0,69 [0,45 ; 1,05] p = 0,086	
Schwere UE's (CTC Grad 3 oder 4 UE's)	97 (56,4)	78 (45,6)	1,24 [1,002; 1,53] p = 0,048 0,75 [0,56 ; 1,01] p = 0,062	
<p>Quelle: Tabelle 48 und 67 im vorläufigen Studienbericht vom 02.12.2012 sowie post hoc Auswertungen</p> <p>Abkürzungen: RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; CTC = Common Terminology Criteria</p> <p>* p-Wert nach Barnard</p> <p>** in Fällen, bei denen statistische Signifikanz für das RR gegeben ist (Ausnahme: CTC Grad 5 UEs, die bereits generell durch die Analyse des Gesamtüberleben abgebildet werden)</p> <p>Trotz eines höheren prozentualen Anteils an fatalen SUE die unter Crizotinibtherapie berichtet wurden, war der Anteil von verstorbenen Patienten in beiden Armen vergleichbar (28,3% vs 27%). Dies bestätigt sich auch in der 30- und 60- Tagesmortalitätsrate: Die 30-Tagesmortalitätsrate aller Ursachen betrug 1.7% im Crizotinibarm und 1.8% im Chemotherapiearm. Die 60- Tagesmortalitätsrate aller Ursachen betrug 5.8% im Crizotinibarm und 5.3% im Chemotherapiearm. Todesfälle die innerhalb von 28 Tagen nach Einnahme der</p>				

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>letzten Studienmedikationsdosis aufgetreten sind, wurden grundsätzlich als Grad 5 SUE berichtet. Der Vergleich wurde zudem nicht an die annähernd dreifach längere Behandlungsdauer von Patienten mit Crizotinib angepasst.</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung eine Sensitivitätsanalyse durch, in welcher die Patienten die wegen Tod durch Tumorprogress als SUE dokumentiert wurden subtrahiert sind und bemängelt, dass dem Bericht nicht entnommen werden kann, wie viele dieser Patienten zusätzlich ein SUE hatten. Bei der Betrachtung der vom IQWiG geforderten Analyse aller berichteten schwerwiegenden UE abzüglich Grad 5 SUE durch Progression unterscheidet sich die Häufigkeit nach Adjustierung für die Beobachtungszeit (Inzidenzraten) nicht signifikant zwischen Crizotinib und Chemotherapie ($p = 0,127$).</p> <p>Bei der Betrachtung aller berichteten schwerwiegenden UE abzüglich aller Grad 5 SUE unterscheidet sich die Häufigkeit ebenfalls nicht signifikant zwischen Crizotinib und Chemotherapie ($p=0,083$ und zeitadjustiert $p=0,086$). Dies ist deshalb die relevante Betrachtungsweise der SUE, da nicht alle Todesfälle notwendigerweise als SUE berichtet worden sind (einige aber doch) und alle fatalen Ereignisse bereits in der Analyse des Gesamtüberlebens enthalten sind. Es wird aus der zeitadjustierten Betrachtung sogar ein deutlicher Trend zugunsten von Crizotinib erkennbar.</p> <p>Die Gesamtanzahl schwerer UE (CTC Grad 3 oder 4) unterscheidet sich bei Betrachtung der Risk Ratio zunächst statistisch signifikant zuungunsten von Crizotinib gegenüber Chemotherapie. Da diese Ereignishäufigkeit jedoch nicht ohne Beachtung der unter beiden Therapien stark unterschiedlichen Behandlungsdauer interpretiert werden kann, ergibt sich unter Berücksichtigung des ebenfalls dargestellten Verhältnisses der Inzidenzraten, dass bei vergleichbarer Behandlungsdauer die Inzidenz solcher Ereignisse sich nicht zwischen den Behandlungen unterscheidet. Es wird vielmehr sogar ein deutlicher Trend zugunsten von Crizotinib erkennbar.</p> <p>Die vorgelegten zusätzlichen Analysen zeigen keinen Hinweis für einen Zusatzschaden</p>	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>durch Crizotinib in der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Die folgende Tabelle 13 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Beleglage zum Zusatznutzen, der Nebenwirkungen von spezifischem Interesse und der UE :</p> <p>Tabelle 13: Überblick über die Beleglage zum Zusatznutzen</p> <table border="1" data-bbox="147 560 1245 1401"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 560 510 703">Endpunkt</th> <th data-bbox="510 560 887 703">Resultat (qualitativ)</th> <th data-bbox="887 560 1245 703">Einschätzung zum Zusatznutzen (Ausmaß, Wahrscheinlichkeit)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="147 703 1245 762">Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 762 510 855">• UE</td> <td data-bbox="510 762 887 855">Kein statistisch signifikanter Unterschied</td> <td data-bbox="887 762 1245 855">Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 855 510 1038">• Schwere UEs</td> <td data-bbox="510 855 887 1038">Signifikanter Unterschied des relativen Risikos; bei Betrachtung des Verhältnisses der Inzidenzraten kein statistisch signifikanter Unterschied</td> <td data-bbox="887 855 1245 1038">Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1038 510 1190">• SUEs</td> <td data-bbox="510 1038 887 1190">Signifikanter Unterschied des relativen Risikos; bei Abzug der tödlichen SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied</td> <td data-bbox="887 1038 1245 1190">Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1190 510 1278">• Therapieabbruch wegen UEs</td> <td data-bbox="510 1190 887 1278">Kein statistisch signifikanter Unterschied</td> <td data-bbox="887 1190 1245 1278">Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="147 1278 1245 1342">Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1342 510 1401">• Verstopfung</td> <td data-bbox="510 1342 887 1401">Kein statistisch signifikanter Unterschied</td> <td data-bbox="887 1342 1245 1401">Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden</td> </tr> </tbody> </table>			Endpunkt	Resultat (qualitativ)	Einschätzung zum Zusatznutzen (Ausmaß, Wahrscheinlichkeit)	Nebenwirkungen			• UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	• Schwere UEs	Signifikanter Unterschied des relativen Risikos; bei Betrachtung des Verhältnisses der Inzidenzraten kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	• SUEs	Signifikanter Unterschied des relativen Risikos; bei Abzug der tödlichen SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	• Therapieabbruch wegen UEs	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			• Verstopfung	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
Endpunkt	Resultat (qualitativ)	Einschätzung zum Zusatznutzen (Ausmaß, Wahrscheinlichkeit)																									
Nebenwirkungen																											
• UE	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden																									
• Schwere UEs	Signifikanter Unterschied des relativen Risikos; bei Betrachtung des Verhältnisses der Inzidenzraten kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden																									
• SUEs	Signifikanter Unterschied des relativen Risikos; bei Abzug der tödlichen SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden																									
• Therapieabbruch wegen UEs	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden																									
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse																											
• Verstopfung	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden																									

Spezifische Aspekte			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schied des Inzidenz-Rate-Ratios	schaden	
• Diarrhoe	Statistisch signifikant höhere Inzidenzrate unter Crizotinib	Hinweis auf einen geringen Zusatzschaden	
• Übelkeit	Kein statistisch signifikanter Unterschied des Verhältnisses der Inzidenzraten	Kein Zusatznutzen oder Zusatzschaden	
• Erbrechen	Statistisch signifikant höhere Inzidenzrate unter Crizotinib	Hinweis auf einen geringen Zusatzschaden	
• Erkrankungen der Haut 5. und des Unterhautzellgewebes	Statistisch signifikant höhere Inzidenzrate unter Chemotherapie	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
• Sehstörungen	Statistisch signifikant höhere Inzidenzrate unter Crizotinib	Hinweis auf einen geringen Zusatzschaden	
9. Sonstige spezifische Aspekte der Nutzenbewertung: <ul style="list-style-type: none"> Anmerkungen zum Endpunkt TTD (Zeit bis zur Verschlechterung): <p>Im Nutzendossier wurden u.a. Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung“ (TTD: time to deterioration) dargestellt. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Angaben des EORTC-Fragebogens QLQ-LC13 zur Lebensqualität.</p> <p>Das IQWiG sieht diese Ergebnisse als nicht interpretierbar an und schließt TTD daher generell von der Dossierbewertung aus, obwohl das Institut grundsätzlich „die Messung der Symptomatik über vorab geplante Kriterien zur Erhebung einer spürbaren Änderung für die Dossierbewertung“ [21] als relevant erachtet. Als Gründe für die Nicht-Interpretierbarkeit führt das IQWiG im Wesentlichen folgende Argumente an: die genaue Operationalisierung des zusammengesetzten Endpunkts ist unklar, die Auswahl der</p> 			<p>Die Ausführungen zur Operationalisierung des Endpunktes werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einzelkomponenten (die eine Verschlechterung definieren) wird nicht begründet, es werden keine Ausgangswerte (zu Studienbeginn) angegeben, außerdem werden keine Ergebnisse zu den jeweiligen Einzelkomponenten dargelegt.</p> <p>Wenngleich im Rahmen dieser Stellungnahme (s. Punkt 5) bereits die Summenscores sowie die einzelnen Symptome der verschiedenen Instrumente zur Lebensqualität (QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D) ausführlich dargestellt wurden, soll an dieser Stelle nochmals kurz auf die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts TTD eingegangen werden, um die offenen Fragen des IQWiG hinsichtlich der genauen Definition des Endpunkts zu adressieren. Hingegen wird an dieser Stelle darauf verzichtet, die Ergebnisse zu TTD detailliert zu wiederholen, da diese im Modul 4 bereits dargestellt und die Einzelsymptome (inklusive der jeweiligen Baselinewerte) in dieser Stellungnahme (s. Punkt 6) zusätzlich diskutiert wurden.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung bzgl. der Symptome Schmerz (Thoraxschmerz), Atemnot und Husten ist definiert als die Dauer zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt, an dem erstmals eine Verschlechterung gegenüber Baseline um mindestens 10 Punkte (auf der jeweiligen Symptomskala des QLQ-LC13) für mind. eines der genannten drei Symptome dokumentiert wurde. Patienten, die keine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in allen drei Symptomen erfahren haben, wurden zensiert zum Zeitpunkt der letzten QLQ-LC13-Erhebung. Die Auswahl der Einzelkomponenten wurde a priori im Studienprotokoll festgelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG PS 2 und deren Eignung für eine Zweitlinien-Chemotherapie <p>-Hier soll noch einmal geklärt werden, inwieweit die in die Studie A8081007 eingeschlossenen Patienten mit einem ECOG PS 2 bei Studieneinschluss für eine Chemotherapie geeignete Patienten waren und von daher grundsätzlich mit in das Stratum der „Chemotherapie-Population“ der Nutzenbewertung gehören. Dass gerade diese Patien-</p> 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Bei den betreffenden Aussagen des IQWiG handelt es sich um einen Kommentar im Rahmen der Dossierbewertung,</p>

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten nach unserer Auffassung paradigmatisch für eine Anerkennung der Übertragbarkeit der Ergebnisse von der „Chemotherapie-Population auf die „BSC-Population“ stehen könnten, haben wir oben im Abschnitt zu den „allgemeinen Aspekten“ ausgeführt.</p> <p>-Das IQWiG erkannte in seiner Nutzenbewertung nicht an, dass bei einem ECOG PS 2 „regelmäßig“ eine Chemotherapie angezeigt wäre, obwohl dies u.a. in der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology [2] so ausgedrückt wird (Abschnitt zur Zweitlinienbehandlung („second line treatment“): „Patienten mit klinisch oder radiologisch nachgewiesenen Fortschreiten der Erkrankung nach Erstlinien-Chemotherapie mit einem ECOG PS 0 - 2, sollte unabhängig von der Gabe einer Erhaltungs- oder adjuvanten Chemotherapie eine Zweitlinien-Chemotherapie angeboten werden.“ (Übersetzung Pfizer) Das IQWiG verkennt, dass dies ganz klar eine Empfehlung „in der Regel“ ist – was ja nie heißt, dass diese strikt ohne Berücksichtigung weiterer Faktoren umgesetzt werden kann oder sollte. Das IQWiG sah aber zusammenfassend darin auch keinen Widerspruch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In den vorgelegten Studiendaten der RCT A8081007 gibt - es gesichert durch das Einschlusskriterium Nr. 3 -im Stratum mit ECOG PS = 2 definitiv nur Patienten, die für eine Chemotherapie nach ärztlicher Einschätzung geeignet waren: <i>„Patients must have had progressive disease after only one prior chemotherapy regimen and this regimen must have been platinum-based and be considered appropriate candidates for additional chemotherapy with either single-agent pemetrexed or singleagent docetaxel.“ [26].</i> Patienten mit einem ECOG PS > 2 wurden nicht in die Studie eingeschlossen und Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 waren ebenfalls für die Chemotherapie geeignet.</p> <p>-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer bei Studien, die auf Anzahl an Ereignissen geplant sind 	<p>der, wie der Nutzenbewertung des IQWiG zu entnehmen ist, keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung hatte – Die A8081007-Studie wurde ohne Einschränkungen für die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten herangezogen, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist.</p> <p>Die Erläuterungen zur Studiendauer werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich</p>

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kritisiert die seines Erachtens widersprüchlichen Angaben zur Studiendauer der Studie A8081007. Die Studie A8081007 hat als primären Endpunkt das PFS, nach dem auch die Fallzahl der Studie bestimmt wurde. Da es sich dabei um einen „time to event“-Endpunkt handelt, gibt es prinzipiell nur die Möglichkeit, durch Festlegung einer Mindestbeobachtungsdauer für alle Patienten (die ja unterschiedliche Studienein-schluss-Daten besitzen) festzulegen und damit ein festes geplantes Studienende zu haben, falls die Rekrutierung der Patienten ebenfalls im geplanten Intervall abgeschlossen werden konnte. Letzteres ist leider auch nicht immer exakt der Fall, wodurch also selbst diese Planungsweise nicht zu einem definitiven „Studienend-Datum“ führt. Der Nachteil dieser Planungsmethode ist jedoch, dass bei einer Fehlspezifikation der angenommenen medianen PFS-Zeiten sowohl für die Vergleichstherapie (hier also Chemotherapie) als auch für die zu prüfende Therapie (hier also Crizotinib) die die Power der Analyse bestimmende Informationsmenge (Ereignisse) zu einem solchen festen Zeitpunkt nicht erreicht sein kann. Die Alternative ist deshalb, eine ereignisge-steuerte Studienplanung zu betreiben, d.h. man gestaltet die Nachbeobachtungsdauer flexibel und beobachtet so lange, bis genau die geplante Anzahl an Ereignissen vor-liegt, für die die Fallzahlplanung unter den Annahmen vor Studienbeginn ausgelegt war. Eine solche Studie kann damit länger oder auch kürzer dauern, als eine mit der ande-ren Methode geplante Studie, aber es liegt zum Studienende zumindest die geplante Informationsmenge (Ereignisse) vor. Wenn insbesondere die PFS-Zeiten in der Studie länger sind, als in der Planung angenommen, wird es auch länger dauern (als ange-nommen), bis eine ereignisgesteuerte Studie zu ihrem geplanten Ende kommt.</p> <p>So erklärt sich, dass die im Nutzendossier vorgenommene administrative Angabe einer Studiendauer von 38 Monaten (so war die Studie geplant) durch die beobachteten PFS-Intervalle bereits obsolet geworden ist und es bis zum Studienende noch länger dauern wird, als die ebenfalls im Dossier - in Konkretisierung der rein administrativen Planungsintervalle - angegebene Studiendauer von 42 Monaten (die zum Zeitpunkt der</p>	<p>keine Konsequenzen für die konkrete Nut-zenbewertung.</p>

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierabfassung bereits absehbar war).</p> <p>Da nun die Studie nicht nur so lange geplant ist, bis alle Ereignisse bezüglich des primären Endpunktes PFS eingetreten sind, sondern darüber hinaus, bis eine zusätzlich geplante Anzahl von Todesfällen erreicht wurde (sekundärer Endpunkt OS), wird das Nachbeobachtungsintervall und damit die Studiendauer sicherlich noch deutlich über die angegebenen 42 Monate hinaus gehen. Dies vor allem wegen des deutlich verlängerten Gesamtüberlebens in der Studie (nicht nur wegen einer Verlängerung des OS im Crizotinib-Arm, sondern wegen der hohen Rate an Therapiewechslern von ca. 64 % aus dem Chemotherapie-Arm zu einer Crizotinib-Behandlung für die Studie insgesamt). Diese Angabe zur Studiendauer ist also bedingt durch die beobachteten Effekte auf der Basis der ereignisgesteuerten Studienplanung und ist keine falsche Angabe von Pfizer.</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation <p>Im Modul 3 des Nutzendossiers ist die Ableitung der Patientenzahl ausführlich beschrieben und gemäß der Nutzenbewertung durch das IQWiG durchaus nachvollziehbar. Über mehrere Zwischenschritte – bedingt durch die eingeschränkte Indikation des zu bewertenden Arzneimittels – resultieren schließlich 484 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Das IQWiG selbst kommt durch eigene Berechnungen unter „Berücksichtigung der angegebenen Unsicherheitsbereiche“ auf eine Spannweite von 44 bis 2207 Patienten.</p> <p>So wird vom IQWiG beispielsweise kritisiert, dass sich die Schätzung zur Inzidenz des NSCLC lediglich auf Daten ostdeutscher Bundesländer bezieht. Wir sehen diese Kritik als nicht gerechtfertigt, da im Dossier zusätzlich verfügbare Daten weiterer Bundesländer aufgeführt werden, die sich durchaus in Rahmen dessen bewegen, was als Berechnungsgrundlage (Gemeinsames Krebsregister von 6 Ländern [27]) verwendet wur-</p>	<p>Zur Feststellung der Anzahl der Patienten im Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Herleitung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers im Grundsatz gefolgt.</p>

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>de. Dieser Vergleichbarkeit wird vom IQWiG im selben Abschnitt auch zugestimmt, weshalb nicht nachvollziehbar ist, dass dieser Punkt als „kritisch“ eingestuft wird. Außerdem werden immerhin 5 Bundesländer umfasst, und es liegt an der Struktur und Geschichte der Krebsregister in Deutschland, dass Daten nur in den insgesamt aufgeführten Bundesländern verfügbar sind. Die Repräsentativität insbesondere, da nur die Jahre ab 2005 betrachtet werden, steht nach unserer Auffassung nicht in Frage.</p> <p>Zur weiteren Herleitung der Patientenzahl wird auf Daten einer Delphi-Expertenbefragung (Patienten im Stadium IIIB, die nicht mehr kurativ behandelt werden können) sowie eine Publikation [28] (vorbehandelte Patienten) zurückgegriffen. Aus Mangel an alternativen, zuverlässigen Quellen für diese spezifische Fragestellung wurde die Delphi-Befragung bei erfahrenen Klinikern durchgeführt sowie die Studie von Zietemann und Duell mit immerhin 416 Patienten als beste verfügbare Evidenz herangezogen. Beide Quellen werden in der Nutzenbewertung kritisiert, ohne jedoch konstruktiv mögliche Alternativen zu nennen.</p> <p>Für die Schätzung des Anteils der ALK-positiven NSCLC-Patienten wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und die Daten aus den resultierenden 18 Studien dargestellt. Der Anteil von 3,6%, der in Modul 3 zugrundegelegt wird, wird hierbei für die Übertragbarkeit auf die deutsche Population als relativ hoch angesehen. Denn betrachtet man ausschließlich die Angaben zu nicht-asiatischen Populationen, liegen die Werte weitestgehend niedriger. Es könnte durchaus ein medianer Anteil von 2,3% angenommen werden. Daher stellen die gewählten 3,6% einen eher konservativen Ansatz (im Sinne einer höheren Patientenzahl) dar.</p> <p>Die Spannweite von 44 bis 2207 GKV-Patienten in der Zielpopulation, die in der Nutzenbewertung vom IQWiG berechnet wird, ist zudem nicht nachvollziehbar und wird auch nicht detailliert erklärt. Da jedoch keine alternativen Quellen angegeben bzw. konstruktive Gegenvorschläge gemacht wurden, kann der geäußerten Kritik nicht im An-</p>	

Spezifische Aspekte	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
satz gefolgt werden.	

Literaturverzeichnis

1. NCCN, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2012. USA:2012.*
2. Peters, S., et al., *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2012. 23 Suppl 7: p. vii56-64.
3. DGHO, *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Oktober 2012 Berlin:2012.*
4. EMA, *European Medicines Agency (EMA). Oncology Working Party. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95. 13 Dec 2012. London:2012.*
5. IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. IQWiG-Berichte - Jahr 2011 Nr. 80. Version 1.1, Stand: 21.11.2011; Köln: 2011.*
6. Buyse, M., et al., *Biomarkers and surrogate end points--the challenge of statistical validation.* Nat Rev Clin Oncol, 2010. 7(6): p. 309-17.
7. GMDS, *Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" (Version 1.0, Stand: 31.01.2011). 28.04.2011; Köln 2011.*
8. Chakravarty, V. and R. Sridhara, *Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues.* Statistical Methods in Medical Research, 2008. 17(5): p. 515-8.
9. Berghmans, T., et al., *Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations.* Eur Respir J, 2012. 39(1): p. 9-28.
10. G-BA, *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-011, Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012.*
11. Pfizer, *Study A8081007 Top-Line Summary. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy And Safety of PF-02341066 (Crizotinib) vs. Standard of Care Chemotherapy (Pemetrexed or Docetaxel) in Patients with Previously Treated Advanced NSCLC whose Tumors Harbor Gene Rearrangements. 2012.*
12. IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.0. 23.09.2011; Köln:2011.*

13. Shaw, A.T., et al., *Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis*. *Lancet Oncol*, 2011. 12(11): p. 1004-12.
14. Hanna, N., et al., *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1589-97.
15. Shepherd, F.A., et al., *Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 2000. 18(10): p. 2095-103.
16. Shepherd, F.A., et al., *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2005. 353(2): p. 123-32.
17. Pfizer, *Preliminary Clinical Study Report of Study A8081007. Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy And Safety of PF-02341066 Versus Standard of Care Chemotherapy (Pemetrexed or Docetaxel) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus*. 2012 Dec 02. 2012.
18. G-BA, *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Crizotinib gemäß § 35a SGB V Dossier-Nr. 2012-11-15-D-040. Einreichung des vorläufigen Studienberichts zu Studie A8081007*. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013.
19. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(12): p. 1303-10.
20. Shaw, A.T., et al., *Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLS (Profile 1007)*. 37th ESMO Congress; 2012; Wien.
21. IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version 1.0; 13.02.2013; Köln 2013*.
22. Osoba, D., et al., *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. *J Clin Oncol*, 1998. 16(1): p. 139-44.
23. Pfizer, *Zusätzliche Analysen der Studie A8081007 zum Stellungnahmeverfahren*. 2013.
24. Cella, D., *Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer*. *Semin Oncol*, 2004. 31(6 Suppl 11): p. 16-20.
25. Cooley, M.E., *Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review*. *J Pain Symptom Manage*, 2000. 19(2): p. 137-53.
26. Pfizer, *Clinical Protocol A8081007. Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy And Safety of PF-02341066 Versus Standard of Care Chemotherapy (Pemetrexed or Docetaxel) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Amendment 10*. 2011 Nov 10. 2011.
27. GKR, *Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 (Jahresbericht)*. 2009.
28. Zietemann, V. and T. Duell, *Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 2010. 68(2): p. 273-7.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	08. März 2013
Stellungnahme zu	Crizotinib, Nr. 151, A12-15, Version 1.0, 13.02.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lungenkrebs ist die dritthäufigste Krebserkrankung sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Rund 34.000 Männer und 15.500 Frauen erkrankten im Jahr 2008 an Lungenkrebs, ca. 29.500 Männer und 13.000 Frauen verstarben daran. Lungenkrebs ist mit einem Anteil von 26 % weiterhin mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern und mit einem Anteil von 13 % die dritthäufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland. Die Prognose für Lungentumore ist ungünstig: In Deutschland liegt das Fünf-Jahres-Überleben für Männer bei 15 % und für Frauen bei 19 %. Die Stadienverteilung ist bei Männern und Frauen recht ähnlich und durch einen hohen Anteil an T4-Stadien (ca. 40 %) gekennzeichnet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren für Männer und bei 68 Jahren für Frauen und entspricht etwa dem für Krebserkrankungen insgesamt (Krebs in Deutschland 2007/2008, RKI) (1).</p> <p>Bei 80 % bis 85 % der Lungenkrebspatienten besteht ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC). Die Behandlung metastasierter NSCLC erfolgt in palliativer Intention und hat eine Verlängerung der Überlebenszeit mit Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere der bei NSCLC stark ausgeprägten tumorassoziierten Symptomatik als Ziel. Standardtherapie für Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand mit unmutiertem EGF-Rezeptor (EGFR) ist eine platinbasierte Chemotherapie (2). Bei den 10–15 % Patienten mit mutiertem EGFR bewirkt eine Behandlung mit den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Gefitinib oder Erlotinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie höhere Ansprechraten sowie längeres progressionsfreies Überleben (PFS) (3) und wird bei diesen in der Erstlinientherapie eingesetzt. Als Zweitlinientherapie wird in der Regel bei unmutiertem EGFR eine Monochemothera-</p>	<p>Siehe unten stehende Ausführungen zu den spezifischen Anmerkungen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die platinbasierte Erstlinienchemotherapie wird bei TKI-vorbehandelten Patienten mit mutiertem EGFR eine platinbasierte Chemotherapie (2). Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Performance Status (PS) 3–4) gilt die symptomatische Behandlung im Sinne der „Best Supportive Care“ (BSC) als Standard.</p> <p>Die platinbasierte Erstlinienchemotherapie bewirkt Ansprechraten um 19 % (15–32 %) mit einem PFS von 3–6 Monaten; das Gesamtüberleben (OS) wird hierdurch moderat auf 8–12 Monate verbessert (4–6). Die Behandlung EGFR-mutierter Patienten mit Gefitinib oder Erlotinib bewirkt verglichen mit platinbasierter Chemotherapie höhere Remissionsraten und ein längeres PFS. Eine OS-Verlängerung wird nur in einem kleineren Studienkollektiv beschrieben (7), die Überlebenszeitanalysen sind jedoch infolge von Crossover-Raten zwischen 65 % und 95 % von begrenzter Aussagekraft (3;4).</p> <p>Eine Zweitlinienchemotherapie von Patienten mit NSCLC und nicht mutiertem EGFR bewirkt eine moderate Verlängerung des OS und Verbesserung von krankheitsassoziierten Symptomen. In einem Kollektiv mit gutem Allgemeinzustand (90 % PS 0–1) liegt die Ansprechrate in einer Metaanalyse bei 7–15 %, das PFS bei 13 Wochen, das OS bei 36 Wochen (8).</p> <p>Patienten, die von einer Crizotinib-Therapie einen Nutzen haben, sind in der Regel chemotherapeutisch vorbehandelt und die Tumoren weisen meist keine EGFR-Mutation auf, da ALK-Mutationen und EGFR-Mutationen sehr selten zusammen vorkommen. Zum Einfluss der ALK-Mutation auf die Prognose beim NSCLC-Patienten vor Einführung von Crizotinib gibt es nur eine vergleichende Untersuchung an einem kleinen Kollektiv. Danach besteht im PFS kein signifikanter Unterschied zu unmutierten Patienten, das PFS ist im Vergleich zu EGFR-mutierten Patienten jedoch kürzer. Das OS unterscheidet sich nicht signifikant (9).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (PS 3–4), die für eine Zweitlinienchemotherapie nicht geeignet sind, sind gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung von der Bewertung betroffen (10).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 33</p> <p>Dossier Nutzenbewertung pU Modul 4 A, S. 28</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 43</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Docetaxel- oder Pemetrexed-Monotherapie) entspricht dem Standard einer Zweitlinientherapie für Patienten, bei denen eine Chemotherapie grundsätzlich angezeigt ist und die sich für eine solche eignen. Bei denen, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, ist BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie. Zu widersprechen ist der Aussage im Dossier des pU: „Der behördlich attestierte Nutzen für eine Population ist automatisch auch ein Zusatznutzen, wenn wie im vorliegenden Fall, bislang keine mit einem Nutzen assoziierte Therapieoption besteht.“, da der grundsätzliche Nutzen eines BSC bzw. palliativmedizinischer Maßnahmen nicht in Frage steht (11) und diese Aussage des pU darüber hinaus den Nutzen von Crizotinib nicht adäquat gegen dessen Toxizität abwägt.</p> <p><u>Studienpopulationen</u></p> <p>Die Unterscheidung von Patientengruppen in der Nutzenbewertung des IQWiG ist nachvollziehbar und klinisch relevant. Die Zuordnung eines individuellen Patienten zur „BSC-Population“ lässt sich aber nicht nur am ECOG-Status festmachen, sondern kann</p>	<p>Für die Operationalisierung der beiden Patientengruppen im Rahmen der Nutzenbewertung wird die Klassifikation des Allgemeinzustandes mit Hilfe des ECOG-Performance-Status angeführt, der aus Sicht des G-BA ein für diesen Zweck geeignetes</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch auf einer subjektiven klinischen Entscheidung basieren.</p> <p>Zusätzlich hätte ein Vergleich von Patienten mit einer Vortherapie im Vergleich zu Patienten mit mehr als einer Vortherapie durchgeführt werden müssen.</p> <p>Einschlusskriterium für die Studie 1007 war („1 prior chemotherapy platinum-based“) keine Vorbehandlung mit Crizotinib. Die Studie stratifizierte nach Vorbehandlung mit oder ohne EGFR-TKI. Diese Konstellation – Behandlung mit TKI wegen EGFR-Mutation –, kommt jedoch bei Patienten mit ALK-mutierten Tumoren kaum vor.</p> <p>Die arzneimittelrechtliche Zulassung fordert ein „akkurates und validiertes ALK-Nachweisverfahren“. Mit der in der Studie 1007 verwandten Methodik (2-Punkt-FISH break-apart-Sonde) werden neben unterschiedlichen ALK-EML4-Rearrangements auch ALK-Rearrangements mit anderen Genen detektiert, deren Bedeutung für das Ansprechen auf Crizotinib unbekannt ist. Eine methodisch eindeutige Definition der Mutation ALK-positiv und Validierung der Methoden (FISH 2-Punkt-Sonde vs. FISH 3-Punkt-Sonde vs. Immunhistochemie vs. RT-PCR) in Korrelation zur klinischen Wirksamkeit lässt eine genauere Eingrenzung der Crizotinib-Zielgruppe erwarten mit dann höherer Ansprechwahrscheinlichkeit (12).</p> <p>Die Einteilung des G-BA, „Patienten, bei denen keine Chemothe-</p>	<p>Abgrenzungskriterium darstellt. Hiermit soll jedoch nicht zum Ausdruck gebracht werden, dass für die patientenindividuelle Therapieentscheidung allein der ECOG-Performance-Status ausschlaggebend ist. Insbesondere ist die Zulassung des jeweiligen Arzneimittels in diesem Zusammenhang relevant.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 44	<p>rapie mehr angezeigt ist, dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status (PS) 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein“ ist klinisch sinnvoll. Ein PS von 2 allein bedingt nicht die Eignung für eine Chemotherapie. So können Patienten mit schwerer Organerkrankung Ausschlussgründe haben, die nicht einen PS von 3 oder 4 bewirken. Der Bewertung des IQWiG zu den Einschlusskriterien und zur Stratifizierung wird zugestimmt.</p> <p><u>Verzerrungspotential</u></p> <p>Den Bewertungen des IQWiG zum Verzerrungspotential stimmen wir zu. Dies gilt auch für die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie 1007. Das Verzerrungspotential ist vor allem erhöht durch das offene Studiendesign und die hohe – in dieser Situation allerdings unvermeidbare – Rate (62 %) an Crossover infolge der auch in den vorausgegangenen Phase-I/II-Studien nachgewiesenen, signifikant besseren objektiven Ansprechrate (Objective response rate, ORR) gegenüber der Chemotherapie. Dies führt auch zur Verzerrung unerwünschter Ereignisse und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Kritik des IQWiG an unvollständiger Auswahl berichteter Endpunkte, insbesondere auch der beim NSCLC besonders relevanten „patient-reported outcomes“ (PROs), wird gestützt durch die registrierten sekundären Endpunkte (www.clinicaltrials.gov). So wird beispielsweise über den sicherheits- und patientenrelevanten Endpunkt Verlän-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3–5, S. 18–25, S. 46–52	<p>gerung der QT-Zeit nicht berichtet (s. auch unter „Nebenwirkungen“).</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>In der zur Nutzenbewertung ausschließlich herangezogenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (Studie 1007) wurde als patientenrelevanter Endpunkt das OS untersucht. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OS wurde bisher nicht gezeigt im Vergleich zwischen der Gruppe, die eine Monotherapie mit Crizotinib erhielt, und der, die mit Docetaxel oder Pemetrexed behandelt wurde. Die AkdÄ stimmt deshalb der Bewertung des IQWiG zu: Ein Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed) für das OS ist nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe eines krankheitsspezifischen Instruments (EORTC QLQ-30) erhoben. Demnach waren die Ergebnisse für die Crizotinib-Gruppe in fünf von sechs sogenannten Subskalen besser. Bei drei dieser Subskalen waren die Unterschiede zwischen den Gruppen aber so</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klein, dass sie nicht als patientenrelevant erachtet wurden. Bewertbare Auswertungen für die bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC besonders relevanten PROs, beispielweise durch detaillierte Analysen der im EORTC QLQ-LC13 erfassten Symptome, fehlen im Dossier des pU. In Anbetracht der beschriebenen Unsicherheit der Ergebnisse geht das IQWiG hier von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus. Dessen Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Abwägung von Nutzen und Schaden bzw. Risiken nur anhand einer einzigen Studie (Studie 1007) führt zu einer geringen Ergebnissicherheit hinsichtlich der Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens. Der mögliche Patientenwechsel in die Phase-I/II-Studie 1005 nach Progress unter Chemotherapie erhöht das Verzerrungspotential hinsichtlich unerwünschter Ereignisse und Lebensqualität noch weiter. Angesichts der beobachteten hohen Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter Crizotinib – beispielsweise teils letal verlaufende Pneumonitis und Arrhythmie sowie häufige Hepatotoxizität – sind die Daten der noch nicht vollständig abgeschlossenen Studien (vor allem der vom IQWiG bewerteten Studie PROFILE 1007) zeitnah vorzulegen und auszuwerten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Nutzenbewertung pU, Modul 4A, S. 103</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 9, 15, 36–37, 43, 46, 56, 59–61</p>	<p>Wie oben bereits angeführt, wurde in der Nutzenbewertung der vom pU registrierte (www. clinicaltrials.gov), sicherheitsrelevante sekundäre Endpunkt QTc-Verlängerung nicht berücksichtigt. Wie im Dossier des pU vermerkt, trat eine therapiebedingte letale Arrhythmie im Crizotinib-Arm auf. Unter der Therapie mit Crizotinib traten bei 3,5 % der Patienten eine QT-Zeit-Verlängerung und bei 2,9 % eine Synkope auf. Im Chemotherapie-Arm wurde über diese unerwünschten Ereignisse nicht berichtet.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrate (ORR)</u></p> <p>Der pU bewertet im Dossier die Endpunkte PFS und ORR als patientenrelevant und als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Das IQWiG zieht diese Endpunkte nicht für die Bewertung heran und begründet dies mit dem Fehlen von Belegen für die Patientenrelevanz und mit fehlender Validierung der Surrogatendpunkte für diese Erkrankung. Es ist richtig, dass weder PFS noch ORR bisher als patientenrelevante Surrogatendpunkte beim NSCLC validiert wurden (13;14) Deshalb ist – trotz bemerkenswert positiver und konsistenter Ergebnisse (ORR, PFS) unter Crizotinib in unkontrollierten Phase-I/II-Studien als Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem NSCLC – dieser Bewertung durch das IQWiG grundsätzlich zuzustimmen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 25–30 IQWiG Dossier- bewertung, S. 30–31, 55–58	<p><u>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</u></p> <p>Der formalen Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie der Prüfung der Vollständigkeit – hinsichtlich der für die Bewertung relevanter Nutzen- und Schadensaspekte eingeschlossenen Endpunkte – durch das IQWiG kann gefolgt werden.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der IQWiG-Bewertung, dass in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhalt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie besteht, wird zugestimmt. Die AkdÄ hält jedoch das Ausmaß dieses Zusatznutzens aufgrund der unvollständigen Auswertung der Studie 1007 für derzeit nicht quantifizierbar.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Bisher liegen aus randomisierten, kontrollierten Studien der Phase III für Crizotinib keine Ergebnisse vor, die einen Vorteil dieses Wirkstoffs hinsichtlich des OS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie überzeugend belegen.</p> <p>Der IQWiG-Bewertung, dass signifikante Vorteile in der ORR und im PFS alleine betrachtet keinen patientenrelevanten Zusatznutzen ergeben, wird zugestimmt. Für Patienten mit vorbehandeltem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, besteht ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies resultiert vor allem aus einer besseren Symptomkontrolle, da sowohl in den klinischen Studien der Phase I/II als auch in der vom IQWiG bewerteten Phase-III-Studie eine deutlich höhere ORR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen wurde, die sich aus klinischer Sicht sehr wahrscheinlich auch auf die beim NSCLC ausgeprägte tumorassoziierte Symptomatik positiv auswirkt. Gleichzeitig besteht aber auch ein Anhaltspunkt für einen Schaden durch höhere Toxizität im Vergleich zur gewählten Chemotherapie. Sowohl die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. den PROs als auch die zur Toxizität sind vorläufig und unvollständig. Eine endgültige Abwägung von Nutzen und Schaden ist deshalb noch nicht möglich.</p> <p>Für Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population), wurden vom pU keine Daten vorgelegt.</p> <p>Auf der Basis der bisher vorliegenden Ergebnisse und der methodischen Festlegungen stimmen wir der Bewertung des IQWiG „Zusatznutzen nicht belegt für die Chemotherapie-Population und nicht belegt für die BSC-Population“ zu. Trotzdem ist aus Sicht der AkdÄ, auch bei Abwägung gegen die Toxizität von Crizotinib, bei erneuter Bewertung – basierend auf vollständigen Daten aus</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Studie 1007 – ein Anhalt für einen (derzeit nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen von Crizotinib zu erwarten.</p> <p><u>Begründet wird dies wie folgt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Die kleine Subgruppe der ALK-positiven NSCLC ist anhand eines Biomarkers (Genrearrangements von ALK) eindeutig zu identifizieren. Eine Erhöhung der prädiktiven Aussagekraft durch Vergleich und Validierung der verschiedenen Nachweismethoden ist erforderlich (vgl. S. 6).</u> • <u>Für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC sind derzeit keine gut wirksamen medikamentösen Therapieoptionen verfügbar.</u> • <u>Unkontrollierte Phase-I/II-Studien und vorläufige Ergebnisse der Phase-III-Studie (1007) haben patientenrelevante Erkenntnisse für eine, der konventionellen Chemotherapie überlegene Wirksamkeit (Verbesserung von ORR und PFS) ergeben.</u> • Auch die kürzlich auf dem ESMO-Kongress 2012 berichteten Daten zur Kontrolle lungenkrebsspezifischer Symptome, die einen Vorteil im Crizotinib-Arm zeigen, halten wir für patientenrelevant (15). <p><u>Deshalb sollte die Bewertung des Zusatznutzens („nicht belegt“) auf ein Jahr begrenzt werden und nach Vorlage der endgültigen</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten durch den pU – insbesondere der relevanten Sicherheits- und gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdaten – erneut vorgenommen werden. Dann könnten auch die von der European Medicines Agency im Rahmen der „conditional marketing authorization“ angeforderten Ergebnisse der Phase-III-Studie (1007) bewertet werden.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme zusätzliche Informationen vorgelegt, die auf den Zwischenergebnissen der derzeit noch laufenden PROFILE 1007-Studie basieren und die zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht vorgelegen haben (<i>siehe Abschnitt C. 5.1</i>). Diese werden in die vorliegende Bewertung miteinbezogen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer bezüglich der bedingten Zulassung verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Xalkori® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, wird der Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib auf 2 Jahre befristet. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2007/2008 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile. 8. Ausgabe 2012. Zuletzt geprüft: 1. März 2013.
2. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii56-vii64.
3. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866-2874.
4. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
6. EMA: Xalkori - crizotinib: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf. Stand: Juli 2012, Procedure No: EMEA/H/C/002489. Zuletzt geprüft: 1. März 2013.
7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al.: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388.
8. DiMaio M, Chiodini P, Georgoulas V et al.: Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1836-1843.
9. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al.: Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-4253.
10. Shaw AT, Engelman JA: ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future. *J Clin Oncol* 2013.

11. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al.: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733-742.
12. Kwak EL: More on crizotinib. N Engl J Med 2011; 364: 776-777.
13. Sherrill B, Kaye JA, Sandin R et al.: Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. Onco Targets Ther 2012; 5: 287-296.
14. Garon EB: Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2012; 77: 475-481.
15. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al.: Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). ESMO Kongress. Wien, 28. September-2. Oktober 2012; Abstract 2862.

5.3 Stellungnahme Frau Doris C. Schmitt Arzt-Patienten-Kommunikation

Datum	02. März 2013
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Crizotinib - 2012-11-15-D-040
Stellungnahme von	Doris C. Schmitt Arzt-Patienten-Kommunikation

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Doris C. Schmitt Arzt-Patienten-Kommunikation

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es wurden keine Patienten/innen, keine Patientenorganisationen in die Bewertung im IQWiG Bericht eingebunden	Laut Dossierbewertung des IQWiG sollten Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen in die Bewertung eingebunden werden, allerdings gingen keine Rückmeldungen ein (siehe Dossierbewertung A12-15; Seite 81).
Das frühe Ansprechen (ORR) auf eine Therapie ist für Lungenkrebspatienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung von größter Relevanz	Der Endpunkt "Objektive Ansprechrates" wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.
Studien zeigen, dass ein frühes Ansprechen auf eine Krebstherapie die Lebensqualität (QoL) signifikant verbessert	Siehe oben stehende Ausführung zum Endpunkt "Objektive Ansprechrates".

In der Anlage übersende ich die Kopie meines Schreibens an den G-BA, das mit gesonderter Post eingehen wird.

Doris C. Schmitt
Haydnstrasse 6
78315 Radolfzell

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
Wegelystrasse 8
10623 Berlin

2. März 2013

Betreff: Stellungnahme - Crizotinib - 2012-11-15-D-040

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sie haben auf Ihrer Website auf das Stellungnahme-Verfahren zu Crizotinib hingewiesen. In meiner Eigenschaft als medizinische Journalistin und Kommunikationstrainerin Arzt-Patienten-Dialog will ich mich an dieser Stellungnahme beteiligen und die Patientenperspektive einbringen.

Meine Expertise stützt sich auf eine langjährige Erfahrung als Kommunikationstrainerin für Patienten, meine internationale Tätigkeit als Patientenvertreterin in Advisory Boards und Steering Committees und der Teilnahme an internationalen Kongressen, wie ASCO und SABCS in den USA, den ECCO/ESMO in Europa sowie den Senologie-Kongress und DGHO-Veranstaltungen in Deutschland.

Der Grund für mich, mich an diesem Stellungnahme-Prozess zu beteiligen, liegt nicht nur in meiner beruflichen und ehrenamtlichen Tätigkeit, sondern auch in meiner persönlichen Erfahrung mit Lungenkrebs in der Familie.

Ein weiterer Grund für mich, die Patientenperspektive einzubringen, ist die Tatsache, dass das IQWiG in seinem Bericht geschrieben hat, dass keine Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen in die Bewertung eingebunden waren (Seite 81):

***Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen**
Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen. Im Rahmen der vorliegenden*

Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Deshalb ergreife ich an dieser Stelle die Gelegenheit, die Patientenperspektive zum Zusatznutzen von Crizotinib einzubringen.

Patientenrelevanz aus Patientensicht

Das IQWiG schreibt in seinem Bericht u.a. auf Seite 15, dass sie den Endpunkt „objektive Ansprechrate“ (ORR) für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen hat.

Meine Erfahrung mit Lungenkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium ist, dass ORR für Patienten relevant ist. Gerade bei Lungenkrebspatienten ist das Ansprechen von großer Bedeutung.

Grundsätzlich erleben Patienten die Diagnose und Therapie von Lungenkrebs wie folgt:

Patienten erleben zunächst den Schock unheilbar erkrankt zu sein. Sie haben vor den Folgen einer Operation und den Nebenwirkungen einer Chemotherapie Angst. Sie erfahren, dass sie eventuell eine sehr begrenzte Lebensdauer haben. Die jeweilige Lebensplanung gerät dadurch ins Wanken und belastet das gesamte familiäre und berufliche Umfeld. Deshalb ist es für Lungenkrebspatienten besonders wichtig, dass sie über mögliche Therapieoptionen informiert werden, die ihnen ermöglichen, so lange wie möglich zu leben. Dabei ist entscheidend, die verbleibende Zeit bei guter Lebensqualität zu verbringen. Studien zeigen, dass die Lebensqualität bei frühem Ansprechen (ORR) auf das Medikament zunimmt. Um die Patientenperspektive deutlich zu machen, möchte ich beispielhaft den Fall einer Lungenkrebspatientin aufzeigen.

Eine 46-jährige Frau, Nichtraucherin, Mutter einer 15-jährigen Tochter wurde nach mehrwöchigem Husten mit unklarer Diagnose in ein städtisches Krankenhaus eingewiesen. Nach einer erstmaligen Fehldiagnose wurde nach einigen Wochen in einer Fachklinik ein NSCLC im fortgeschrittenen Stadium festgestellt. Leber und Lymphknoten waren befallen, eine Operation war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Um den sehr schlechten Allgemeinzustand zu verbessern und das Tumorwachstum zu stoppen, war es wichtig, so schnell wie möglich die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Chemotherapie und TKI brachten ein frühes Ansprechen (ORR) auf die Behandlung. Das bedeutete für sie, dass sie nach Hause konnte, um vor allem wieder für ihre Tochter da zu sein. Die Tochter hatte unter der Belastung der Diagnose sehr gelitten. Teilweise konnte die Patientin wieder einen normalen Alltag leben: Haushalt, Einkaufen und am sozialen Leben teilhaben. Die Rückkehr in ihr vertrautes familiäres Umfeld war für die Patientin und ihre Familie von unschätzbarem Wert und verbesserte trotz der Therapie begleitenden Nebenwirkungen die Lebensqualität. Vor allem für die Tochter war es wichtig, wieder einen geregelten Alltag zu erleben.

An diesem Beispiel kann gezeigt werden, wie relevant ein frühes Ansprechen auf das Medikament für Patienten und ihre Familien ist. Damit ist aus Patientensicht klar: ORR ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt, berücksichtigt man vor allem die Kürze der zu erwartenden Lebensdauer.

Ich habe jahrelange immer wieder erleben müssen, was Patienten bei der Diagnose Lungenkrebs und später in der Therapie durchmachen. Meine Erfahrung zeigt, dass Patienten wenig Ahnung über klinische Studien haben, geschweige denn was primäre bzw. sekundäre Endpunkte sind. Was sie wissen ist, dass ihr Leben bedroht ist, was sie hoffen ist, dass sie so lange wie möglich normal leben können - und da kann jeder Monat, jede Woche, jeder Tag, an dem die Krankheit nicht voranschreitet, wichtig sein.

Gleichzeitig habe ich auch erlebt, wie schwierig für die Ärzte das Arzt-Patienten-Gespräch ist und wie wichtig es für Patienten ist, gut informiert zu sein. Gut informiert zu sein, mitentscheiden zu können, ist für die meisten Patienten viel bedeutender, als es die meisten Ärzte vermuten. Nur so kann die Akzeptanz für eine Therapie hergestellt werden. Bei Krebserkrankungen wie NSCLC ist es m.E. unethisch, das Ansprechen auf eine Krebstherapie als nicht-patientenrelevant einzustufen.

Die wenigsten Patienten können geheilt werden, aber sie können länger und besser leben, und jeder Tag ist ein Geschenk.

Mit freundlichen Grüßen

Doris C. Schmitt

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	6. März 2013
Stellungnahme zu	Crizotinib
Stellungnahme von	(DGHO) Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Der Bericht zu Crizotinib als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und Nachweis eines <i>ALK</i> Rearrangements ist die weitere Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie oder Best Supportive Care festgelegt. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass sowohl für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, als auch für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Crizotinib ist ein hochwirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einem <i>ALK</i> Rearrangement. Unsere Kritikpunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht dem Stand des Wissens.• Die Gesamt-Überlebenszeit ist wegen des Crossover-Designs als Parameter für die Nutzenbewertung nur sehr eingeschränkt verwertbar.• Der Einfluss von Crizotinib auf die Morbidität wird fast nicht bewertet. Crizotinib steigert die Remissionsrate von 20 auf 65%, die progressionsfreie	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebenszeit von 3,0 auf 7,7 Monate, und lindert krankheitsbezogene Symptome. Eine Bewertung der Morbidität muss vom G-BA durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der unerwünschten Ereignisse ist klinisch undifferenziert. • Es liegt bisher keine Publikation der Zulassungsstudie in einem Peer-Review-Journal vor. <p>Es ist beunruhigend, dass der klinisch oft dramatisch erfahrbare Nutzen von Crizotinib im IQWiG Bericht nicht erfasst wurde und aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht extrahiert werden konnte.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, bösartige Tumore. In Deutschland wird die Zahl der neu diagnostizierten Lungenkarzinom-Patienten auf 50.000 / Jahr geschätzt [1]. Männer sind etwa 2,5 mal häufiger als Frauen betroffen. Die relative Mortalitätsrate liegt mit 80% sehr hoch. Lungenkrebs ist bei Männern die zweithäufigste Krebserkrankung und die häufigste Todesursache aller Krebserkrankungen. Bei Frauen ist Lungenkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen. Den Rauchgewohnheiten folgend, sinkt die Inzidenz bei den Männern seit Ende der 80er Jahre, bei den Frauen steigt sie kontinuierlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Aus Therapiegründen wird zwischen kleinzelligen (SCLC) und nicht-kleinzelligen Karzinomen (NSCLC) unterschieden.</p> <p>Bei Patienten mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel palliativ. Die media-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ne Überlebenszeit von Patienten mit nicht-kleinzelligen Karzinomen liegt zwischen 8 und 12 Monaten.</p> <p>Über viele Jahre wurde die Chemotherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten 5 Jahren zeichnet sich die Möglichkeit einer deutlich besseren Differenzierung auf der Basis histologischer und genetischer Marker des Tumors ab. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [3].</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus für die palliative Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD ECOG0_2[ECOG¹ 0 - 2] --> ALK[ALK² transloziert] ECOG0_2 --> EGFRmut[EGFR³ mutiert] ECOG0_2 --> EGFRn[EGFR³ nicht mutiert / Mutationsstatus nicht bekannt] ALK --> P1[Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab] P1 -- oder --> P2[Platinderivat + Zytostatikum 3. Generation⁵] P2 --> PD6[PD⁶] PD6 --> Crizotinib[Crizotinib¹⁰] EGFRmut --> EGFRTKI[EGFR-TKI⁴] EGFRTKI -- oder --> P3[Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab] P3 --> P3 EGFRn --> NP[Nicht-Plattenepithelkarzinom] EGFRn --> PK[Plattenepithelkarzinom] NP --> P4[Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab] P4 -- oder --> P5[Platinderivat + Zytostatikum 3. Generation⁵] P5 --> CRPRSD6[CR, PR, SD⁶] CRPRSD6 --> ET5[Erhaltungstherapie⁵] ET5 -- oder --> K[Kontrolle] P5 --> PD6 PK --> P6[Platinhaltige Kombinationschemotherapie] P6 --> CRPRSD6 CRPRSD6 --> ET5 ET5 -- oder --> K P6 --> PD6 PD6 --> ZL7[Zweitlinientherapie⁷] ZL7 -- oder --> BSC8[BSC⁸] ECOG3[ECOG¹ 3] --> EGFRmut3[EGFR³ mutiert] ECOG3 --> EGFRn3[EGFR³ nicht mutiert / Mutationsstatus nicht bekannt] EGFRmut3 --> EGFRTKI3[EGFR-TKI⁴] EGFRTKI3 -- oder --> BSC7[BSC⁷] EGFRn3 --> BSC7 BSC7 -- oder --> Monochemo[Monochemotherapie] Monochemo --> BSC7 </pre>	
<p>Legende: ¹Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; ²ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴EGFR-TKI – EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren; ⁵Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Taxane, Vinorelbin; ⁶CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁷Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ⁸Zweitlinientherapie siehe Kapitel 5.1.12.1.; ⁹BSC – Best Supportive Care; ¹⁰ beachte Zulassungsstatus;</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei etwa 4% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.</p> <p>Inzwischen wurde eine ganze Reihe spezifischer ALK Inhibitoren hergestellt, die in präklinischen Modellen effektiv sind. Am weitesten entwickelt ist Crizotinib. Crizotinib gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Es hemmt selektiv die Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK) sowie die c-Met/HGFR-, ROS- und RON-Kinasen.</p> <p>In der ersten publizierten Phase I Studie zur Wirkung von Crizotinib bei 82 Patienten mit ALK positivem NSCLC in der Zweitlinientherapie oder später lag die Remissionsrate bei 61%, die progressionsfreie Überlebenszeit bei 10 Monaten [4-6].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Die erste Phase III Studie (PROFILE 1007) zur Objektivierung der Wirksamkeit von Crizotinib umfasste 347 Patienten [7]. Crizotinib wurde in der Zweitlinie bei Patienten mit Rezidiv oder Refraktarität nach Platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt. Vergleichsarm war eine Monochemotherapie mit entweder Docetaxel (n = 72) oder Pemetrexed (n = 99). Die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Zweitlinientherapie bei Patienten mit ALK positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom</p> <table border="1" data-bbox="150 724 1205 991"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risiko-gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PROFILE 1007 [7]</td> <td>Zweitlinie ALK positiv¹³</td> <td>Doc oder Pem</td> <td>Cri</td> <td>347</td> <td>20 vs 65 p < 0,0001</td> <td>3,0 vs 7,7 0,49 p < 0,0001</td> <td>22,8 vs 20,3 1,02 n. s.</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Therapie: Cri – Crizotinib, Doc – Docetaxel, Pem – Pemetrexed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>Diese Daten haben dazu geführt, dass die DGHO in ihren aktuellen Empfehlungen Crizotinib als Zweitlinientherapie bei Patienten mit NSCLC und ALK Translokation empfiehlt, siehe Abbildung 1 [2].</p>	Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	PROFILE 1007 [7]	Zweitlinie ALK positiv ¹³	Doc oder Pem	Cri	347	20 vs 65 p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s.	
Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)										
PROFILE 1007 [7]	Zweitlinie ALK positiv ¹³	Doc oder Pem	Cri	347	20 vs 65 p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s.										

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Crizotinib</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Crizotinib beruht auf einer einzigen, randomisierten Studie (PROFILE 1007 [7, 8]). Mindestens eine weitere, unabhängig durchgeführte Studie ist wünschenswert. PROFILE 1007 wurde bisher nicht in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht.</p>	
	<p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Crizotinib für zwei getrennte Subgruppen zu bewerten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel, entsprechend der Zulassungsstudie 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Best Supportive Care</p> <p>Die Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Konzeption von PROFILE 1007. Entscheidungen für oder gegen eine Chemotherapie in der Zweitlinientherapie sind nicht nur rational und mit Messinstrumenten wie der Bestimmung des ECOG Status fassbar. Sie hängen ganz wesentlich auch von Erfahrungen des Patienten mit der Erstlinientherapie und seinem individuellen Lebenskonzept ab.</p>	<p>Die Klassifikation des Allgemeinzustandes mit Hilfe des ECOG-Performance-Status wird für die Operationalisierung der beiden Patientengruppen im Rahmen der Nutzenbewertung angeführt. Der ECOG-Performance-Status stellt aus Sicht des G-BA ein für diesen Zweck geeignetes Abgrenzungskriterium dar. Hiermit soll jedoch nicht zum Ausdruck gebracht werden, dass für die patientenindividuelle Therapieentscheidung allein der ECOG-Performance-Status ausschlaggebend ist. Insbesondere ist die Zulassung des jeweiligen Arzneimittels in diesem Zusammenhang relevant.</p>
	<p>4. 2. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>Patienten-relevante Endpunkte lassen sich formal in drei Kategorien einordnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Überlebenszeit • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Progressionsfreies Überleben ○ Remissionsrate ○ Symptomkontrolle • Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ unerwünschte Ereignisse 	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit</p> <p>Einen besonders hohen Wert für den Nutzen einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit (Beispiel: Frühe Nutzenbewertung Abirateron, Cabazitaxel, Eribulin, Ipilimumab, Vemurafenib).</p> <p>Nicht oder nur sehr eingeschränkt beurteilbar ist die Gesamt-Überlebenszeit in zwei Situationen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Post-Studien-Therapie: nach Behandlung mit der neuen Substanz stehen weitere, wirksame und zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die die Überlebenszeit beeinflussen können (Beispiel: Frühe Nutzenbewertung Axitinib) - 2. Crossover: aus ethischen Gründen war ein Crossover-Design erforderlich (Beispiel: Frühe Nutzenbewertung Vandetanib) 	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Nutzenbewertung von Crizotinib fällt in die zweite Kategorie. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass 108 der Patienten im Kontrollarm (62%) Crizotinib im weiteren Krankheitsverlauf erhalten haben.</p> <p>Der IQWiG-Bericht konstatiert ein hohes Verzerrungspotenzial bei der Beurteilung der Gesamtmortalität wegen fehlender Verblindung der Studienmedikation. Diese Einschätzung ist methodisch vielleicht richtig, aus Patienten- und Arztsicht ist sie zynisch: Sie hätte wöchentliche Placebo-Infusionen bei Patienten in der Palliativtherapie eines fortgeschrittenen Lungenkarzinoms impliziert.</p> <p>4. 2. 2. Morbidität</p> <p>Crizotinib ist ein hochwirksames Arzneimittel. Einzelbeobachtungen beschreiben Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung u. a. mit assistierter Beatmung, die nach Einleitung einer Crizotinib-Therapie wieder mobil und unabhängig von technischen (Über-) Lebenshilfen wurden. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bildet</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diese ärztlichen Erfahrungen mit Crizotinib nur unvollständig ab.</p> <p>In der PROFILE 1007-Studie lag die Remissionsrate im Crizotinib-Arm um mehr als das Dreifache (65 vs 20%), die progressionsfreie Überlebenszeit mit 4,7 Monaten (7,7 vs 3,0 Monate) statistisch hoch signifikant und klinisch relevant oberhalb der Ergebnisse des Vergleichsarms. Derartig hohe Unterschiede in einer Zweitlinientherapie sind eine Rarität in der Onkologie. Die hohe Remissionsrate und das lange progressionsfreie Überleben werden im Text der EMA Zulassung als ‚Benefit‘ aufgeführt.</p> <p>Der oben von uns beschriebene Effekt von Crizotinib auf krankheitsbezogene Symptome wird besser in der kürzlich vorgestellten Auswertung einer Phase II Studie deutlich [9]. 797 Patienten hatten Fragebögen zu krankheitsbezogene Symptomen ausgefüllt. Relevante Verbesserungen fanden sich bei Husten (ab dem 2. Therapiezyklus), Luftnot (ab dem 3. Therapiezyklus), Thoraxschmerzen (ab dem 3. Zyklus), Schulter- und Armschmerzen (ab dem 3. Zyklus) und Fatigue (ab dem 4. Zyklus). Diese Daten entsprechen der praktischen klinischen Erfahrung, nach der sich die Lungenkrebs-</p>	<p>Zu den Themen "Objektive Ansprechrade (ORR)" und "Progressionsfreies Überleben (PFS)" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	typischen Symptome unter der Therapie mit Crizotinib rasch zurückbilden.	
	<p>4. 3. Lebensqualität</p> <p>Die Daten zum Einfluss von Crizotinib auf die Lebensqualität wurde im IQWiG Bericht detailliert diskutiert. Danach zeigten die Ergebnisse zur Lebensqualität, die über das krankheitsspezifische Instrument EORTC QLQ-C30 gemessen wurden, für 5 von 6 Subskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da die 95 %-Konfidenzintervalle der zugehörigen Effektschätzer nur bei 2 dieser 5 Subskalen (globaler Gesundheitszustand / gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktion) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle lagen, wurde ein geringer Zusatznutzen berechnet (IQWiG Bericht, Tabelle 12).</p> <p>4. 3. 1. Schwere unerwünschte Ereignisse</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Crizotinib behandelten Patienten in der PROFILE 1007-Studie auftraten, waren Transaminasenanstieg (15,7%), Neutropenie (13,3%) und Lungenembolie (5,3%). Im Chemotherapie-Vergleichsarm waren dies Neutropenie (19,3%) und Anämie (5,3%). Zwei Todesfälle im Crizotinib- und ein Todesfall im Kontrollarm wurden als Therapie-assoziiert eingestuft.</p> <p>Der Vergleich der Nebenwirkungen im IQWiG Bericht ist methodisch nicht sauber. Es werden Nebenwirkungen sehr unterschiedlicher klinischer Relevanz ausschließlich nach den CTCAE Graden bewertet. Die CTCAE Einteilung ist eine rein formale Klassifikation. Sie ist nicht für eine klinische Nutzenbewertung geeignet. Eine Neutropenie im Grad 3 (mit erhöhtem Pneumonie- und Sepsisrisiko) ist nicht einer klinisch asymptomatischen Transaminasenerhöhung vergleichbar, siehe G-BA Bewertung bei Cabazitaxel. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurde die erhebliche längere Behandlungsdauer der Patienten im Crizotinib-Arm.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme zusätzliche Auswertungen zu Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt, welche die längere Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Crizotinib-Arm adressieren (<i>siehe Abschnitte C. 5.1; D. 3; B. 2.2.1</i>).</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Lunge, 8. Ausgabe 2012; 56 - 59. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2012. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Azzoli CG, Aliff T, Baker S Jr et al.: 2011 focused update of 2009 American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 29:3825-3831, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.34.2774](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.2774)
4. Kwak E, Bang YJ, Camidge R et al.: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 363: 1693-1703, 2010. DOI: [10.1056/NEJMoa1006448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448)
5. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL et al.: Progression-free survival (PFS) from a phase 1 study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Abstract 2501, J Clin Oncol 29; 2011.
6. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al.: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 12:1004-1012, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70232-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70232-7)
7. Shaw At, Nakagawa K, Seto T et al.: Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO Abstract LBA1, Ann Oncol 23 (Suppl 9); 2012. DOI: [10.1093/annonc/mds499](https://doi.org/10.1093/annonc/mds499) und <http://abstracts.webges.com/myitinerary/day.html>
8. Dossier des pU, 2012-11-07, Modul 3A und 4A
9. Blackhall FH, Evans TL, Han JY et al.: Impact of crizotinib treatment on patient-reported symptoms and quality of life (QoL) in advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ESMO Abstract 1231, Ann Oncol 23 (Suppl 9); 2012. DOI: [10.1093/annonc/mds499](https://doi.org/10.1093/annonc/mds499) und <http://abstracts.webges.com/myitinerary/day.html>

5.5 Stellungnahme der Pneumologisch Onkologischen Arbeitsgemeinschaft

Datum	6. März 2013
Stellungnahme zu	Crizotinib
Stellungnahme von	Pneumologisch Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten



DURCH WISSEN ZUM LEBEN

Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

**Stellungnahme
der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (POA)
in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Crizotinib

**Vorgangsnummer 2012-11-15-D-040
IQWiG Bericht Nr. 151, veröffentlicht am 15. Februar 2013**

Aktuelle Berichtssituation:

Der Bericht zu Crizotinib ist eine weitere Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Gegenstand des Berichtes ist die Zweitlinien-therapie von Patienten mit fortgeschrittenen/metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen und Nachweis einer ALK-Translokation. Als Zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Mono-Chemotherapie mit Docetaxel/Pemetrexed - entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie - oder Best Supportive Care festgelegt. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass sowohl für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, als auch für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

06. März 2013

Präsident

Prof. Dr. W. Schmiegel

Vizepräsident

Prof. Dr. P. Albers

Generalsekretär

Dr. J. Bruns

Kongresspräsident

Prof. Dr. M. Hallek

Schatzmeister

Prof. Dr. T. Wiegel

Schriftführer

Prof. Dr. C. Bokemeyer

Vorstandsmitglieder Sektion A

Prof. Dr. A. Hochhaus

Prof. Dr. C. Jackisch

Vorstandsmitglieder Sektion B

Prof. Dr. R. Engers

Prof. Dr. O. Ortmann

Vorstandsmitglieder Sektion C

Dr. F. Ameismeier

Dr. E. Enghofer

Spenden sind

steuerbegünstigt

Spendenkonto 10 10 10

Frankfurter Sparkasse AG

BLZ 500 502 01

Sitz der Gesellschaft: Berlin

Registergericht:

Amtsgericht Charlottenburg

VR 27661 B

FA für Körperschaften I Berlin

Steuernummer 2764057920

Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin · **Telefon:** (030) 322 932 980 · **Telefax:** (030) 322 932 966
eMail: guenther@krebsgesellschaft.de · **Internet:** <http://www.krebsgesellschaft.de>

Stellungnahme der POA:

Diese Bewertung übersieht den aus klinischer Sicht eindeutig gegebenen wie auch aus den vorgelegten Studiendaten erkennbaren Nutzen von Crizotinib für ALK-positive Patienten in der vorgeannten Therapiesituation (erste Progression nach stattgehabter primärer Chemotherapie und konsekutive Zweitlinientherapie). Die klinische Konstellation für Patienten in dieser Situation (Prognose; Behandlungsmöglichkeiten) sei kurz skizziert:

unter den derzeit verfügbaren Therapiemodalitäten liegt die mediane Überlebenszeit des lokal weit fortgeschrittenen/metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei 10 – 12 Monaten. Bei stattgehabter primärer Chemotherapie und erneuter Erkrankungsprogression erfolgt in der Regel eine Behandlung mit einer **Zweitlinien-Chemotherapie** (zugelassen und in randomisierten Studien überprüft sind die Substanzen Docetaxel bzw. Pemetrexed). So können **Remissionsraten von 5,8 % bzw. 9,1 %** (Docetaxel bzw. Pemetrexed) und eine **mediane Überlebenszeit von 7,0 bzw. 8,3 Monaten** erreicht werden (1, 2).

Genau in dieser Behandlungskonstellation (erste Erkrankungsprogression nach stattgehabter primärer Chemotherapie beim lokal weit fortgeschrittenem/metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom) wurde bei ALK-positiven Patienten der Stellenwert des Tyrosinkinaseinhibitors Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel bzw. Pemetrexed in einer randomisierten Studie geprüft (**Profile 1007**) (3): 347 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, darunter 120 (35 %) mit einer Hirnmetastasierung; das Vorliegen einer Hirnmetastasierung ist ein ungünstiger Prognosefaktor. Im Behandlungsarm mit Chemotherapie (N = 172) wurden 43 % der Patienten mit Docetaxel und 57 % mit Pemetrexed behandelt. Es wurden Remissionsraten (Crizotinib – Docetaxel – Pemetrexed) von 65,7 % - 29,3 % - 6,9% erreicht (p-Wert < 0,0001 zugunsten Crizotinib). Die Zeiten für das mediane **progressionsfreie Überleben** lagen bei 7,7 Monaten – 4,2 Monaten – 2,8 Monaten. Die korrespondierende Hazard Ratio (HR) lag für Crizotinib – Pemetrexed bei 0,59 (0,43 – 0,80); p = 0,0004 und für Crizotinib - Docetaxel bei 0,3 (0,21 – 0,43); p < 0,0001.

Damit kann für ALK-positive Patienten in der Secondline-Therapie eine klinisch höchst bedeutsame Verbesserung der Remissionsrate (Verdopplung im Vergleich zu Pemetrexed; nahezu Verzehnfachung im Vergleich zu Docetaxel) erreicht werden. Gleichmaßen zeigt sich eine klinisch höchst bedeutsame Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit mit einer korrespondierenden HR von 0,59 bzw. 0,30.

Angesichts einer hohen Symptomenlast gerade mit fortschreitender Erkrankung (40 % der Patienten mit einem lokal weit fortgeschrittenen/metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom sterben mit Knochenmetastasen und somit eingeschränkter Mobilität, sowie weitere 40 – 50 % mit manifesten Hirnmetastasen).

Aufgrund eines Cross-Overs von 62 % im Chemotherapiearm (Docetaxel bzw. Pemetrexed) im weiteren Behandlungsverlauf zu Crizotinib, zeigte sich in der Studienpopulation kein Vorteil in der **medianen Überlebenszeit** für den Crizotinib-Arm (**20,3 Monate vs. 22,8 Monate**; HR = 1,02, p = 0,54). Ein Vorteil im Gesamtüberleben hätte dann offensichtlich werden können, wenn ein Cross-Over strikt untersagt worden wäre. Hier stellt sich die Frage, inwieweit eine solche Studienanlage ethisch vertretbar ist. Allerdings wird international konsensual die Haltung vertreten, dass bei Hinweisen für eine hohe Wirksamkeit der Prüfsubstanz ein solches Cross-Over angeboten werden muss und eine Studienanlage ohne ein Cross-Over ethisch nicht vertretbar sei.

In der vergleichenden Analyse des Nebenwirkungsprofils von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie waren relevante Toxizitäten (Grad III / IV) wie folgt verteilt (Crizotinib – Chemotherapie): Fatigue: 2 % - 4 %; Anämie: 2 % - 5 %; febrile Neutropenie: 1 % - 9 %; Diarrhoe: 0 % - 1 %; Übelkeit: 1 % - 1 %; Erbrechen: 1 % - 0 %; Verstopfung: 2 % - 0 %; Atemnot: 4 % - 3 %. Alle vorgenannten Nebenwirkungen sind mit einer klinisch fassbaren und belastenden Symptomatik für den Patienten verbunden. Bis auf den Parameter „Erbrechen“ und „Verstopfung“ sind alle Ausprägungen zu Ungunsten der Chemotherapie. Darüber hinaus zeigt sich mit einer häufigeren Frequenz zu Ungunsten von Crizotinib eine Erhöhung der Leberwerte (erhöhte Transaminasen) 16 % - 2 %. Dies ist jedoch letztlich eine Laborwerterhöhung die nicht zu einer klinisch fassbaren Symptomatik für den Patienten führen muß.

Zusammenfassende Wertung:

Die Daten der vorgelegten randomisierten Studie (Profile 1007) belegen für die Situation der Zweitlinientherapie bei lokal weit fortgeschrittenen/metastasierten ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

- a) eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Remissionsrate
- b) eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit
- c) ein im Vergleich zur Chemotherapie günstigeres Nebenwirkungsprofil

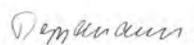
Darüber hinaus wird offensichtlich, dass unter Behandlung mit Crizotinib (Cross-Over 62 %) bei ALK-positiven Patienten durch die Behandlung mit Crizotinib die Gesamtüberlebenszeit (Median >20 Monate) sehr gut ist.

Damit läßt sich für die Substanz Crizotinib bei ALK-positiven Patienten in der Zweitlinientherapie des lokal weit fortgeschrittenen/metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ein klinisch relevanter Zusatznutzen von hoher Bedeutung ableiten. Dies bei deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil als die Vergleichstherapie.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. M. Thomas in Kooperation mit Dr. Karl-Matthias Deppermann (HELIOS Klinikum Erfurt, Klinik für Pneumologie; stellvertretender Sprecher der POA), PD Dr. Wolfgang Schütte (Krankenhaus Martha Maria, Klinik für Innere Medizin II, Halle-Dolau; Schriftführer der POA), Dr. Sylvia Gütz (Klinikum St. Georg, Robert-Koch-Klinik, Pneumologie und Pulmologie, Leipzig; Beisitzerin, POA-Vorstand), Prof. Dr. Christian Wilt (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Pneumologie mit Schwerpunkt Pneumologische Onkologie und Lungentransplantation; Beisitzer, POA-Vorstand); PD Dr. Christoph Schäper (Universitätsmedizin Greifswald, Innere Klinik B, Kardiologie, Pneumologie, Infektiologie; Beisitzer, POA-Vorstand) erarbeitet.



Prof. Dr. med. Michael Thomas
Sprecher der POA



Dr. Matthias Deppermann
Stellvertretender Sprecher der POA

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Berücksichtigung Cross-over

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einer Interimsanalyse der noch laufenden PROFILE 1007-Studie mit Datenschnitt vom 30.03.2012. Eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. In der Studie ist ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt (Cross-over), die in die Auswertung zum Gesamtüberleben mit einbezogen worden sind. Die hierdurch potenziell hervorgerufene starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.

Zu den Themen "*Objektive Ansprechrate (ORR)*" und "*Progressionsfreies Überleben (PFS)*" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.

Nebenwirkungsprofil

Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Literaturverzeichnis

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al.: Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 18 (10); 2000: 2095-2103.
 2. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 (9); 2004: 1589-97.
 3. Shaw At, Nakagawa K, Seto T et al.: Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO Abstract LBA1, *Ann Oncol* 23 (Suppl 9); 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds499 und <http://abstracts.webges.com/myitinerary/day.html>
-

5.6 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	19.02.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib/Xalcori®
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Markus Pietsch, Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die vom G-BA vorgeschlagene Vergleichstherapie des Best supportive care angemessen?	<i>siehe Ausführungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt B. 2.2.1</i>

Für die Nutzenbewertung wurde die Zulassungsstudie PROFILE 1007 herangezogen, deren Ergebnisse auf dem ESMO-Kongress 2012 (European Society for Medical Oncology) vorgestellt wurden [1]. Es handelt sich dabei um eine randomisierte Studie, in der vorbehandelte Patienten mit ALK+-Status entweder eine Crizotinib-Therapie oder eine Monochemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel erhielten.

Nach der Auffassung des IQWiG liefert die Studie zwar einerseits Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen in Hinblick auf die Lebensqualität, zeigt aber auf der anderen Seite unter der Therapie mit Crizotinib mehr, zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Das IQWiG kommt daher zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Crizotinib nicht belegt ist.

Bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) neben dem Vergleich mit der Chemotherapie auch den Vergleich mit einer Patientengruppe vor, bei denen keine Chemotherapie durchgeführt wird (Best supportive care, BSC). Hierbei wird eine bestmögliche, individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Für diese BSC-Population hat der Crizotinib-Hersteller keine Studie vorgelegt.

Der Vergleich mit einer BSC-Population erscheint in sofern als schwierig, als dass die Durchführung einer BSC bei fortgeschrittener Erkrankung und bei eventuell mehrfacher Vorbehandlung, die schlechtere Alternative im Vergleich zu einer Chemotherapie darzustellen scheint. In der Studie von Berghmans et al. [2] wurde die Kombinationstherapie aus Mitomycin und Vinorelbin als sogenannte Salvage-Chemotherapie untersucht. In diese Studie wurden chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten (die meisten Patienten erhielten eine Dritt- oder Viertlinientherapie) eingebracht. Die meisten der Patienten (93%) wiesen eine Metastasierung der Erkrankung auf, bei 40% der Patienten lag eine zerebrale Metastasierung vor.

Die Autoren konnten mit ihrer Studie zeigen, dass die Kombination aus Mitomycin und Vinorelbin eine effektive palliative Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC darstellt und wiesen hier insbesondere darauf, dass gerade auch Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand von der Therapie profitieren. Die Toxizitäten unter dieser Therapie waren vor allem hämatologischer Art und ließen sich gut handhaben.

Dass die Kombinationstherapie aus Mitomycin und Vinorelbin eine gut verträgliche und effektive Therapieoption beim NSCLC darstellt, wurde bereits in der Studie von Babiak et al. [3] gezeigt. 42 chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten wurden in der zweiten Chemotherapielinie mit dieser Kombination behandelt. Aufgrund der Studienergebnisse schlussfolgerten die Autoren, dass Mitomycin/Vinorelbin eine effektive und gut verträgliche Kombination

darstellt. Außerdem mutmaßten die Autoren, dass es sich - aufgrund der niedrigen Medikamentenkosten - um eine sehr kostengünstige Behandlung handelt.

Unserer Meinung nach zeigen die Ergebnisse der Studien von Berghmans et al. und Babiak et al., dass ein BSC-Vergleichsarm als eine vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie nicht leicht realisierbar ist, da selbst bei schlechtem Allgemeinzustand und mehrfacher Vorbehandlung noch eine Chemotherapie effektiv zu sein scheint, bei gleichzeitig vertretbaren Toxizitäten. Eine Chemotherapie sollte dem Patienten daher auch in einer späteren Therapielinie nicht vorenthalten werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] PROFILE 1007: NCT00932893, Shaw AT et al.; ESMO 2012, Oral Presentation #2862
- [2] Mitomycin plus vinorelbine salvage chemotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. Berghmans et al. Lung Cancer (2008) 61, 378-384
- [3] Mitomycin C and vinorelbine for second-line chemotherapy in NSCLC – a phase II trial Babiak et al. British J of Cancer (2007) 96, 1052-56

5.7 Stellungnahme PD Dr. Reck (Lungenklinik Grosshansdorf) in Vertretung

Datum	06.03.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib / Xalkori
Stellungnahme von	PD Dr. Martin Reck (Lungenclinic Grosshansdorf) Als Vertreter für einen betroffenen Patienten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Sehr geehrte Damen und Herren,

der behandelnde Arzt hat meinen Partner davon in Kenntnis gesetzt, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seiner Bewertung für das Medikament Xalkori (Crizotinib) vom 15.02.2013 keinen Zusatznutzen für Patienten mit fortgeschrittenem ALK positiven NSCLC erkannt hat.

Diese Auskunft habe ich mit Entsetzen, Ungläubigkeit und Bestürzung zur Kenntnis genommen.

Es lässt mir überhaupt keine Ruhe. Auf jeden Fall will ich mich als Angehörige zu Wort melden, denn ich möchte mich für all diejenigen einsetzen, denen dieses Medikament außerhalb der Studie helfen würde.

Kurz die Fakten:

Mein Partner ist als Nichtraucher vor mehr als 4 Jahren an Lungenkrebs erkrankt. Er hat 2 Chemotherapien, annähernd 30 Bestrahlungen, eine 1 ½ jährige „Erhaltungsschemo“ mit Avastin hinter sich gebracht, bevor eine weitere Chemotherapie anstand, Tarceva begann. Dieses Medikament hat er nicht gut vertragen und schon nach kurzer Zeit wurde die Behandlung wieder abgebrochen. Eine Untersuchung zu der Zeit ergab, dass bei meinem Partner die Krebserkrankung durch eine Genveränderung ausgebrochen war.

So begann im Herbst 2011 die Behandlung mit Crizotinib.

Zunächst war nicht klar, was es bedeuten würde, dieses Medikament im Rahmen einer Studie einzunehmen.

Eigentlich hatten er und ich bei dieser Erkrankung im Zweifel immer mit schlechten Nachrichten zu rechnen....

Erst die Hoffnung, wieder „ganz gesund“ zu werden, dann irgendwann Zweifel daran und schließlich die Gewissheit, nie wieder sagen zu können, als geheilt zu gelten.

So war also auch Skepsis angesagt, als von Genveränderung...neuem Medikament...im Rahmen einer Studie...Risiken.. die Rede war.

Schwer einzuordnen!

Umso erstaunter war mein Partner, als der Arzt es folgendermaßen formulierte:

"Stellen sie sich vor, sie würden Lotto spielen; dann wäre dies wie 6 Richtige mit Zusatzzahl".

Und genauso empfinde ich es zum jetzigen Zeitpunkt:

Wir leben wieder ein fast normales Leben!

Die Belastbarkeit meines Freundes hat ganz allgemein zugenommen. Der Körper braucht nicht mehr so viele Erholungsphasen. Das Schlafbedürfnis hat sich wieder auf ein normales Maß reduziert. Wir können am gesellschaftlichen Leben teilnehmen.

Er kann arbeiten und wieder Treppen steigen. Er fühlt sich fitter, bekommt besser Luft. Tatsächlich hat sich sein Körper in den 1 ½ Jahren unter diesem Medikament von den vorherigen Therapien erholt.

Es ist aus meiner Sicht zur Zeit die Phase mit der besten Lebensqualität seit Ausbruch der Erkrankung.

Ich kann überhaupt nicht nachvollziehen, wie Sie zu der Erkenntnis kommen, das dieses Medikament keinen ausreichenden Nutzen bringen soll.

Im Gegenteil:

Ich sehe es so, das es für uns, vielleicht auch für alle anderen dieses Personenkreises im Moment kein besseres Medikament gibt. Nichts dämmt den Tumor und seine Metastasen mehr ein, ohne den Körper so sehr zu belasten.

Wie gesagt, es verschafft unwahrscheinlich viel Lebensqualität.

Es beschäftigt mich sehr, das Ihnen nicht bewusst ist, wie gut dieses Medikament für die Betroffenen ist.

Und ich kann nicht verstehen, das Kranken wirklich wirksame Medikamente vorenthalten werden sollen.

Auch wenn wirtschaftliche Interessen immer eine Rolle spielen, bei einem so eindeutig wirksamen Medikament müssten diese m.E. in den Hintergrund treten...

Wären Sie in unserer persönlichen Situation, ich bin sicher, Sie wären froh, das dieses Medikament endlich auf dem deutschen Markt zugelassen ist und sich auf jeden Fall wünschen, dieses auch verordnet und bezahlt bekommen zu können.

**Also hier die Bitte für alle, denen dieses Medikament helfen kann:
Überdenken Sie Ihre Entscheidung und übernehmen die Kosten!**

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Der Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

5.8 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	7. März 2013
Stellungnahme zu	Crizotinib/Xalkori®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Februar 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Crizotinib (Xalkori®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1].</p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung. Da BI demnächst die Zulassung eines Wirkstoffs für Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) erwartet, ist BI mittelbar von der Nutzenbewertung von Crizotinib betroffen und somit zur Stellungnahme und Teilnahme an der Anhörung berechtigt.</p>	
<p>PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>BI stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu, dass das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival) ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte:</p> <p>Die Onkologie umfasst sehr unterschiedliche Erkrankungen und Erkrankungsverläufe. Eine Bewertung von Endpunkten sollte daher immer indikationsspezifisch vorgenommen werden. Insbesondere bei der palliativen Therapie des fortgeschrittenen NSCLC sollte aufgrund der hohen Symptombelastung ein zentrales Ziel die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome (Husten, Dyspnoe und Schmerz) sein. Eine Verbesserung dieser Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die einerseits objektiv durch die objektive Ansprechrates (ORR, objective response rate) und das PFS sowie andererseits subjektiv durch Patientenfragebögen erfasst werden kann. In einer Patientenpräferenzstudie mittels einer Conjoint-Analyse von Bridges et al.</p>	<p>Zu den Themen "<i>Objektive Ansprechrates (ORR)</i>" und "<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(2012) [2] bestätigten Patienten den direkten Nutzen der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einer damit einhergehenden Symptomverbesserung, die auch einen positiven psychologischen Einfluss auf den Patienten hat. Zudem konnten die Ergebnisse der Analyse von de Marinis et al. (2008) [3] zeigen, dass eine durch die Therapie erzielte Stabilisierung der Tumorerkrankung, ein patientenrelevantes Ziel der palliativen Tumorthherapie darstellt.</p> <p>Ein wesentlicher Vorteil der Messung des PFS ist zudem, dass dieser Endpunkt nicht durch Crossover oder Nachfolgetherapien beeinflusst wird. Dies ist insbesondere wichtig für onkologische Studien, da den teilnehmenden Patienten andere, erfolgversprechende Folgetherapien nach der Therapie mit der Prüfsubstanz aus ethischen Gründen nicht vorenthalten werden dürfen. Neben zahlreichen Publikationen (u.a. Soria et al., 2010 [4]) weisen auch die Fachgesellschaften [5-7] darauf hin, dass aufgrund von Folgetherapien die Abbildung des Gesamtüberlebens in Studien zu onkologischen Interventionen häufig schwierig ist [8;9].</p> <p>Die europäische Zulassungsbehörde (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis, insbesondere, wenn positive Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, health-related quality of life) den Nutzen der Prüfsubstanz zusätzlich unterstützen [10].</p> <p>Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erachtet das PFS ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, wenn die Progression symptomatisch ist, wie es beim NSCLC der Fall ist [11].</p> <p>Das IQWiG hingegen sieht das PFS als nicht patientenrelevant an, da zur Bestimmung nur bildgebende Verfahren verwendet werden [1]. Hierzu ist anzumerken, dass die EMA in ihrer "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", Appendix 1 "Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" anerkannte Kriterien zur Bestimmung einer Progression, wie die in der</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phase-III-Studie von Crizotinib im Vergleich mit Pemetrexed oder Docetaxel (PROFILE 1007) verwendeten REsponse Criteria In Solid Tumors (RECIST, Version 1.1), fordert [12]. Gerade bei einer unverblindeten Studie ist die objektive Feststellung einer Progression (zusätzlich mit unabhängigem und verblindetem radiologischen Review) besonders wichtig, um mögliche Verzerrungen durch subjektive Einschätzungen des Krankheitsverlaufs durch den Prüfarzt zu vermeiden. Auf diese Weise kann durch den Endpunkt PFS der Zusatznutzen einer Therapie mit erhöhter Sicherheit geschätzt werden. Das PFS ist daher in diesem Setting der beste und anerkannteste Endpunkt, um die Effektivität einer Therapie zu messen. Dadurch werden die Analysen von subjektiven Endpunkten wie der HRQoL, welche u.a. die Symptome, die mit einem Progress bei NSCLC einhergehen, messen, gut ergänzt.</p> <p>Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass eine signifikante Verlängerung des PFS einen eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der palliativen Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasierendem NSCLC, darstellt.</p>	
<p>Regelmäßige Anforderung von zwei Studien</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer präsentierte Studienpool umfasst eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT, randomized controlled trial) (PROFILE 1007), zwei nicht randomisierte, retrospektive, vergleichende Studien (Shaw et al. 2011 [13]; Weickhardt et al. 2012 [14]) und zwei nicht vergleichende Studien (PROFILE 1001 und PROFILE 1005). Nur die RCT wurde vom IQWiG im Rahmen der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Auf Seite 21 führt das Institut aus: „Da nur eine Studie vorlag, konnten aus den Daten maximal Hinweise, z.B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen“ [1].</p> <p>Aus ethischen Gründen ist es bei potentiell negativem Ausgang einer pivotalen Phase-IIb/III-Studie nicht vertretbar, Patienten mit einer lebensbedrohlichen</p>	<p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie (PROFILE 1007-Studie) sowie weitere Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden und nicht vergleichenden Studien herangezogen. Diese weiteren Studien enthalten keine für die Fragestellung relevanten Informationen, die über die randomisierte, kontrollierte Studie hinausgehen. Der vorliegenden Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der PROFILE 1007-Studie zugrunde gelegt.</p> <p>Da der vorliegenden Bewertung nur eine Studie zugrunde liegt und die Aussagekraft auf Endpunktebene zudem durch ein hohes Verzerrungspotenzial abgeschwächt wird, können maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) ab-</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung (wie etwa dem NSCLC, Stadium IV (Stadieneinteilung nach Union Internationale Contre le Cancer [UICC] Version 7)) in weiteren Studien der neuen, nachgewiesenermaßen weniger wirksamen Therapie auszusetzen. Ebenso wenig ist es vertretbar, bei nachgewiesener Wirksamkeit eines neuen Wirkstoffes in der ersten Phase-IIb/III-Studie Patienten in einer zweiten Phase-IIb/III-Studie mit einer weniger effektiven Vergleichstherapie zu behandeln.</p> <p>Das Herabstufen der vorhandenen Evidenz von einem Beleg auf einen Anhaltspunkt durch das IQWiG, u.a. aufgrund der Verfügbarkeit von nur einer pivotalen Phase-IIb/III-Studie, führt zu einer Benachteiligung von Herstellern onkologischer Präparate, die aus ethischen und Machbarkeitsgründen, wie einer sehr langen Studienlaufzeit, nur eine randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel vorweisen können.</p> <p>Bei Vorliegen von nur einer pivotalen Phase-IIb/III-Studie, deren Schätzer in der Regel breitere Konfidenzintervalle aufweisen als die Schätzer von zwei gepoolten Studien, ist es für den Hersteller zusätzlich schwieriger, die vom IQWiG angewandten Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erfüllen. Dies führt zu einer weiteren Benachteiligung von Herstellern onkologischer Präparate, da nicht nur die Zusatznutzenkategorie aufgrund des Vorhandenseins von nur einer pivotalen Studie, sondern auch die Aussagesicherheit durch das Vorliegen von nur einer pivotalen Studie, deren Schätzer breitere Konfidenzintervalle aufweisen, herabgestuft wird, obwohl die Nichtdurchführung weiterer pivotaler Studien von den Zulassungsbehörden abhängen kann und somit nicht alleine vom Hersteller zu verantworten ist.</p> <p>Diese Besonderheiten der Onkologie werden weder im Methodenpapier 4.0. des IQWiGs noch in der Verfahrensordnung des G-BAs zur frühen Nutzenbewertung berücksichtigt [15;16].</p>	<p>geleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verblindung onkologischer Studien</p> <p>Das IQWiG erläutert auf Seite 14: „Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der PROFILE 1007 Studie wird als hoch eingestuft. Dies ergibt sich aus der fehlenden Verblindung der behandelnden Personen und Patienten, aus der potenziell ergebnisgesteuerten Berichterstattung und aus dem hohen Anteil von Patienten aus der Kontrollgruppe, die in den Crizotinibarm einer anderen Studie wechselten“ [1]. Basierend auf dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der PROFILE 1007 Studie vom Institut als hoch eingestuft.</p> <p>Bei Studien mit verschiedenen Therapie-Darreichungsformen (intravenös vs. oral) ist eine Verblindung der Patienten und behandelnden Personen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung mittels Placebo-Gabe in beiden Behandlungsarmen nur schwer möglich. Ein solches Vorgehen würde zu einer höheren Belastung der Patienten im Unterschied zu nicht-verblindeten Behandlungsregimen führen, da diese mehrere Arzneimittel oftmals in unterschiedlichen Zeitabständen einnehmen müssen und zum Teil die Therapieverabreichungen ambulant erhalten. Aus ethischen Gründen ist dies todkranken Menschen nicht zumutbar. Außerdem könnte die Reduzierung der Therapiecompliance, z.B. im Hinblick auf die orale Medikation, die Folge einer solchen Verblindung sein. Werden während einer solchen Placebo-kontrollierten Studie patientenberichtete Endpunkte, wie beispielsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), erfasst, stellen diese Ergebnisse nicht die tatsächlichen Behandlungseffekte dar und können demnach nicht auf die Versorgungsrealität übertragen werden. Patientenberichtete Endpunkte spielen jedoch gerade in der Onkologie bei fortgeschrittenen Tumorstadien eine zentrale Rolle: Die Behandlung erfolgt hier symptom-orientiert palliativ. Die Erhaltung der Lebensqualität und die Symptomkontrolle (erhoben durch patientenberichtete Endpunkte) sind beim NSCLC von besonderer Bedeutung.</p> <p>Da die für die Behandlung des NSCLCs eingesetzten Tyrosinkinase-Inhibitoren</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Chemotherapien ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil aufweisen, können die behandelnden Personen auch bei Einsatz von Placebo in beiden Studienarmen die Therapiezuweisung der eingeschlossenen Patienten anhand der ggf. auftretenden Nebenwirkungen ableiten. Dies kann ebenfalls das Verzerrungspotential einer Studie erhöhen. Somit steht der organisatorische Aufwand der Verblindung in keinem akzeptablen Verhältnis zum Effekt, da möglicherweise weiterhin die Studienergebnisse verzerrt sind.</p> <p>Eine Verdeckung der Gruppenzuweisung zur Reduzierung von Verzerrungspotentialen ist aus diesen Gründen bei onkologischen Studien mit unterschiedlichen Therapie-Darreichungsformen nur noch mittels Verblindung des Endpunkterhebers erreichbar. Dieses Vorgehen wurde vom pU befolgt. Demzufolge wird dem Investigator-Bias für den eigenständigen und patientenrelevanten Morbiditätsparameter PFS, der durch verblindeten, unabhängigen Review, objektive Messverfahren und ohne verzerrende Effekte durch Wechsel der Studienarme geschätzt werden kann, entgegengewirkt.</p> <p>Bei der Bewertung des Verzerrungspotentials der PROFILE 1007 Studie wurde die Verblindung des Endpunkterhebers vom IQWiG nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund erscheint die Einstufung des Verzerrungspotentials als hoch, besonders im Hinblick auf den patientenrelevanten Morbiditätsparameter PFS, nicht gerechtfertigt.</p>	
<p>Nichtberücksichtigung einer bedingten Zulassung im Prozess der frühen Nutzenbewertung</p> <p>Ausgehend von einer medizinischen Versorgungslücke wurde Crizotinib von der EMA auf Basis der vorgelegten Ergebnisse der einarmigen Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 sowie einer Top-Line-Summary der PROFILE 1007 eine bedingte Zulassung („Conditional Marketing Authorisation“) entsprechend der Regulation EC No. 507/2006 erteilt [17]. Durch dieses Vorgehen soll eine schnelle Verfügbarkeit des Arzneimittels sichergestellt werden, obwohl für</p>	<p>Die Geltungsdauer des Beschlusses wird bis zum 2. Mai 2015 befristet. Die Befristung findet ihren Grund darin, dass es sich bei der Zulassung von Crizotinib um eine bedingte Zulassung gemäß Art. 14 Abs. 7 Verordnung (EG) 726/2004 i.V.m. Art. 4 VO (EG) Nr. 507/2006 handelt. Danach kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels vorbehaltlich besonderer Bedingungen erteilt werden, die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Zulassung weniger umfangreiche Daten eingereicht wurden als dies normalerweise der Fall ist. Nach Ansicht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) überwiegt der Nutzen, den die sofortige Verfügbarkeit mit sich bringt, das Risiko noch fehlender Daten [18]. Die EMA ordnet die Wichtigkeit eines raschen Inverkehrbringens und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit als so hoch ein, dass eine Zulassung bereits auf eingeschränkter Datengrundlage erteilt wird.</p> <p>Für Orphan-Drugs wird im Verfahren der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung anerkannt, sodass lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen ist (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA, 2012 [15]). Jedoch sind die Besonderheiten der bedingten Zulassung im Gesetz, der Verfahrensordnung des G-BAs sowie im Methodenpapier 4.0 des IQWiGs bisher in keinster Weise beachtet worden [15;16]. Arzneimittel, die eine bedingte Zulassung erhalten haben, müssen im Prozess der Frühbewertung die gleichen Anforderungen erfüllen wie Arzneimittel mit einer normalen Zulassung. Die bedingte Zulassung bringt jedoch eine geringere Daten- und Evidenzlage mit sich, wenn nach den aktuellen Regelungen ein vollständiges und formal korrektes Dossier eingereicht werden muss. Konsequenz ist eine Benachteiligung der Arzneimittel mit bedingter Zulassung. Der Nutzen der frühen Verfügbarkeit von Arzneimitteln in Bereichen mit einem großen therapeutischen Bedarf wird nicht berücksichtigt. Die Benachteiligung wird dadurch verstärkt, dass der jetzige Prozess der frühen Nutzenbewertung eine Nachreichung von Daten vor dem Stellungnahmeverfahren nicht vorsieht und auch die Akzeptanz von im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten nicht eindeutig geklärt ist. Diese Regelungen können dazu führen, dass neue Arzneimittel für Bereiche mit einer großen medizinischen Versorgungslücke in Deutschland verspätet oder auch gar nicht zur Verfügung stehen, da der pharmazeutische Unternehmer eine erneute Nutzenbewertung wegen des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse frühestens ein Jahr nach Beschlussfassung durch den G-BA beantragen kann (5. Kapitel § 14 Nr. 1 Verfahrensordnung des G-BA, 2012 [15]).</p>	<p>jährlich von der EMA neu beurteilt werden. Gemäß Art. 4 VO (EG) kann eine bedingte Zulassung erteilt werden, wenn die nachfolgend unter Buchst. a) bis d) aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind, obwohl keine umfassenden klinischen Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Das in Artikel 1 Nummer 28a der Richtlinie 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels ist positiv; b) der Antragsteller ist voraussichtlich in der Lage, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern; c) eine medizinische Versorgungslücke kann geschlossen werden; d) der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, überwiegt die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten. <p>Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs.7 VO 726/2004 i.V.m. Art.6 Abs.1 VO 507/2006).</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Xalkori® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Überarbeitung der vorliegenden Regelungen zur Frühbewertung im Sinne einer Gleichstellung von Orphan-Drugs und Arzneimitteln mit bedingter Zulassung ist daher anzustreben.</p>	<p>Hierfür wird eine Frist von 2 Jahren als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderen, dass Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus den zum Zeitpunkt der Zulassung noch laufenden Studien, detaillierte Analysen zu Ergebnissen der Behandlung nach Progress in Studie 1007 sowie ein Sicherheitsreview zu hepatischen Störungen vorgelegt werden (European Medicines Agency. CHMP assessment report XALKORI. 19. July 2012).</p> <p>Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Crizotinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Crizotinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p>Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Crizotinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf (abgerufen am: 15. Februar 2013).
- [2] Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung Cancer 2012 Jul;77(1):224-31.
- [3] de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg 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 Jan;3(1):30-6.
- [4] Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? Ann Oncol 2010 Dec;21(12):2324-32.
- [5] Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien, Gutachten für die Deutsche Krebshilfe e.V., Juli 2008. Verfügbar unter: http://www.krebsgesellschaft.de/download/gutachten_2.pdf (abgerufen am: 5. März 2013)
- [6] Ehninger G, Wörmann B. Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Evidenz und Erfahrung - nicht nur Dominanz der Technokratie. Hämatologie und Onkologie 2012 Jan 1;01(2012):3.
- [7] Ehninger G, Folprecht G, Arnold D. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. Verfügbar unter: http://www.dgho.de/informationen/grundlegende-dokumente/gesundheitspolitische-papiere/101126_Diskussionspapier_DGHO_29.11.2010_final.pdf (abgerufen am: 5. März 2013).
- [8] Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J 2009 Sep;15(5):395-400.
- [9] Di Maio M, Bria E, Rossi A, Perrone F. Progression-free survival as primary end point in advanced non-small-cell lung cancer: does the size matter? Ann Oncol 2008 Feb;19(2):402-3.

- [10] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 15. Dezember 2011. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf (abgerufen am: 13. Dezember 2012).
- [11] Elbers R. Surrogatendpunkte in der Zulassung onkologischer Arzneimittel - Die BfArM Sicht. 08. April 2012.
- [12] European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 13. December 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf (abgerufen am: 5. Januar 2013).
- [13] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011 Oct;12(11):1004-12.
- [14] Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, Kiseljak-Vassiliades K, Oton AB, Doebele RC, et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012 Nov 1;118(21):5302-9.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 15. Januar 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf (abgerufen am: 22. Februar 2013).
- [16] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar unter: https://www.igwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (abgerufen am: 22. Februar 2012).
- [17] European Medicines Agency. European Public Assessment Report Crizotinib, 19. Juli 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf (abgerufen am: 04. März 2013)
- [18] The Commission Of The European Communities. Commission regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_en.pdf (abgerufen am: 15.05.2012)

5.9 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	07.03.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib/ Xalkori®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ist der deutsche Erst- Zulassungsinhaber von Docetaxel/ Taxotere®, das neben anderen Indikationen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt ist. ¹ Docetaxel wurde vom G-BA für eine Teilpopulation der zugelassenen Indikation von Crizotinib bestätigt. Damit steht die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH mit Docetaxel in direktem Wettbewerb mit dem pharmazeutischen Unternehmer von Crizotinib und beteiligt sich als betroffener Hersteller gemäß § 92 Abs. 3a SGB V am Stellungnahmeverfahren zu Crizotinib.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Relevanz der BSC- Patientensubgruppe</p> <p>Der GBA hat in der Beratungssitzung vom 14.05.2012 zwei zweckmäßige Komparatoren festgelegt: Docetaxel und BSC.</p> <p>Diese Festlegung ist aus unserer Sicht problematisch. Die aktuelle S3 Leitlinie schließt eine Chemotherapie bei Patienten in ECOG Performancestatus 3 und 4 nicht aus, so dass prinzipiell je nach individuellem Zustand des Patienten der Einsatz dieser Therapieoption geprüft werden muss.² Darüber hinaus schließt auch die Zulassung für Docetaxel¹ diese Patienten ein. Eine Festlegung auf den Komparator BSC in der zweiten Linie des fortgeschrittenen NSCLC legt nahe, dass eine randomisierte Studie in diesem Kollektiv durchgeführt werden muss. Sowohl die Genehmigung durch eine Ethik-Kommission als auch das Design und die Rekrutierung einer solchen Studie sehen wir problematisch. Eine klare Definition einer solchen Patientengruppe wäre essentielle Grundlage für eine solche Studie, diese wurde aber weder durch den GBA benannt, noch findet sie sich in den aktuellen Leitlinien.</p>	<p>Die Klassifikation des Allgemeinzustandes mit Hilfe des ECOG-Performance-Status wird für die Operationalisierung der beiden Patientengruppen im Rahmen der Nutzenbewertung angeführt. Der ECOG-Performance-Status stellt aus Sicht des G-BA ein für diesen Zweck geeignetes Abgrenzungskriterium dar. Hiermit soll jedoch nicht zum Ausdruck gebracht werden, dass für die patientenindividuelle Therapieentscheidung allein der ECOG-Performance-Status ausschlaggebend ist. Insbesondere ist die Zulassung des jeweiligen Arzneimittels in diesem Zusammenhang relevant.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Nicht- Anerkennung PFS</p> <p>Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom („non-small-cell lung cancer“, NSCLC) stellt nach wie vor eine prognostisch schlechte onkologische Indikation dar. Durch vorherige Studien bestand für Crizotinib die begründete Hoffnung, dass mit dieser neuen Substanz eine Verbesserung der therapeutischen Situation beim NSCLC erreicht werden kann. Aus ethischen Erwägungen und in Absprache mit Zulassungsbehörden und Ethikern ist es daher notwendig, ein „crossing over“ von Patienten im Vergleichsarm zum Experimentalarm entweder direkt in der Zulassungsstudie oder in nachgeschalteten Studien zu ermöglichen. „Crossing over“ ist zusammen mit nachgeschalteten Therapielinien ein potentieller Hauptgrund für fehlende Unterschiede im Gesamtüberleben („overall survival“, OS), daher wird von pharmazeutischen Unternehmen progressionsfreies Überleben („progression free survival“, PFS) als primärer Studienendpunkt und Surrogatparameter in onkologischen Zulassungsstudien regelhaft verwendet und von Zulassungsbehörden anerkannt.³</p> <p>Weiterhin ist PFS auch unabhängig von der Verminderung bzw. zeitlichen Verschiebung tumorbedingter Symptome durchaus als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. So konnten Taucher et al. zeigen, dass „state of therapy and outlook“ einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität onkologischer Patienten hat⁴</p>	<p>Zu den Thema <i>„Progressionsfreies Überleben (PFS)“</i> siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Ausmaß des Zusatznutzens bzw. Gewichtung der Endpunkte</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib wurde durch das IQWiG eine Gewichtung der bewerteten Endpunkte vorgenommen. Während ein Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel/ Pemetrexed) für Gesamtüberleben und Morbidität als nicht belegt eingestuft wurde, ging man bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Crizotinib aus. PFS als der primäre Endpunkt der Phase III-/ Zulassungsstudie wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt. Demgegenüber steht ein heterogenes Bild der Bewertung der negativen Effekte mit Anhaltspunkten für einen größeren Schaden von beträchtlichem (nicht schwerwiegende Nebenwirkungen: Sehstörungen, gastrointestinale Ereignisse) oder nicht quantifizierbarem (schwerwiegende Nebenwirkungen: SUEs) Ausmaß bzw. keinem Beleg für geringeren/ größeren Schaden (UEs gesamt, schwere UEs CTCAE Grad 3 und 4, Therapieabbruch wegen UEs). (vgl. Crizotinib- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 2.5.)</p> <p>Aufgrund einer fehlenden Operationalisierung der Gewichtung der Endpunkte zueinander erscheint das Vorgehen des IQWiG wenig transparent und genügt nicht dem Anspruch einer methodisch korrekten und nachvollziehbaren Bewertung unter international gültigen Standards der HTA- Bewertung. Zudem wird der Schwere der Erkrankung innerhalb der Kategorisierung der Endpunkte nicht aus-</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reichend Rechnung getragen.</p> <p>Eine Saldierung des Gesamtnutzens berücksichtigt außerdem nicht in ausreichendem Maße, dass Patienten in einem späten Krankheitsstadium eher bereit sind, mögliche Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Diese ethisch- moralische Entscheidung sollte auch weiterhin im Ermessen des Patienten im Dialog mit seinem behandelndem Arzt verbleiben. Es stellt sich die grundsätzliche Frage nach der Legitimierung des IQWiG, eine solche Entscheidung zu treffen.</p>	

Literaturverzeichnis

¹ sanofi-aventis 2012. Fachinformation TAXOTERE® 80mg/ 4ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2012

² Goeckenjan G et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 2010; 64: Supplement 2: e1–e164

³ Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 77 (2012) 475– 481

⁴ Tauchert et al. Quality of life incriminating symptoms in cancer patients and their weight in the doctor-patient-talk: a survey of the „quality of life“ working group of the „Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie“ (AIO): a preliminary analysis. ESMO 2012, Abstract #2788

5.10 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittel

Datum	08.03.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib/Xalkori®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 15. Februar 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Crizotinib (Xalkori®) von Pfizer Deutschland GmbH bei Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) in folgenden Subindikationen veröffentlicht: (1) Patienten für welche eine Chemotherapie geeignet ist (vornehmlich mit einem ECOG Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2) im Vergleich zu Docetaxel / Pemetrexed (Chemotherapie-Population) und (2) Patienten, für welche eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2) im Vergleich zu „best supportive care“ (BSC-Population). Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass ein Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nicht belegt ist, wobei dies für die Chemotherapie-Population aus der Gegenüberstellung von positiven und negativen Effekten (Nutzen-Risiko-Saldierung) erfolgt, während für die BSC-Population keine Daten vorliegen.</p> <p>Es lag für die Chemotherapie-Population eine relevante, offene randomisiert-kontrollierte Zulassungsstudie des Herstellers vor</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den folgenden detaillierten Anmerkungen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(PROFILE 1007), die laut IQWiG aufgrund der fehlenden Verblindung und des hohen cross-over Anteils (62%) mit einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene eingestuft wurde. Zur BSC-Population lagen keine Studiendaten im Dossier vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Zur Morbidität (Symptomatik) legte der Hersteller laut IQWiG keine bewertbaren Auswertungen vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben und zeigte für 5 von 6 Subskalen einen statistisch signifikanten Unterschied, wobei bei 2 Subskalen (globaler Gesundheitszustand / gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktion) die Ergebnisse nach Auffassung des IQWiG über der Irrelevanzschwelle lagen. Für diesen Endpunkt sah das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Lasten von Crizotinib für Sehstörungen, gastrointestinale Ereignisse sowie bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, wobei sich wiederum kein signifikanter Unterschied bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigte. Für diese Endpunkte sah das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen bzw. nicht quantifizierbaren Schaden.</p> <p>Das IQWiG saldiert erneut nach seiner bereits aus der ersten AMNOG Bewertung bekannten – vom G-BA so nicht akzeptierten bzw. übernommenen – Vorgehensweise positive und negative Effekte anhand der im Dossier vorgelegten Zulassungsstudie und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schreitet somit zu einer Nutzen-Risiko-Abwägung, die eigentlich bereits durch die Bewertung der zuständigen Zulassungsbehörden erfolgt ist und durch die erteilte Zulassung auch positiv beschieden wurde. Die Bindungswirkung der Zulassung scheint hier definitiv systematisch ignoriert zu werden. Des Weiteren bezieht das IQWiG keine Daten zu den Endpunkten Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate – ORR) und Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival – PFS) sowie zu weiteren assoziierten Endpunkten (TTR – Zeit bis zum Tumoransprechen, DR – Dauer des Tumoransprechens und DCR – Krankheitskontrollrate), die von den Zulassungsbehörden zum Teil als patientenrelevant angesehen werden, vom IQWiG allerdings nicht als valide Surrogate für die patientenrelevante Endpunkte Morbidität oder Lebensqualität erachtet werden.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Frank Griesinger, Pius-Hospital, Oldenburg) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass das Gesamtüberleben sich für die Chemotherapie-Population nicht statistisch signifikant zwischen Crizotinib und einer Chemotherapie unterschied. Bei einer noch laufenden Studie (PROFILE 1007) mit einem Cross-over-Anteil in Höhe von 62% ist dies nach Auffassung des vfa auch nicht anders zu erwarten, weshalb das Augenmerk auch aus gutem Grunde auf den primär geplanten Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) gerichtet werden sollte. Diesen erachtet das IQWiG allerdings als nicht validierten Surrogatendpunkt, weil er zusammen mit der objektiven Ansprechrate (ORR) ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben wurde und keine Validierungsstudie für ihn vorliegt, wobei dies auch im Rahmen der PROFILE 1007 aus den weiter oben angegebenen Gründen nicht möglich wäre. Wenn aber die Zulassungsstelle bereits bei einer noch weiter laufenden Studie u. a. auf Basis des PFS ihre Zulassung ausspricht, stellt sich die Frage nach der Nichtverwertung seitens des IQWiG verfügbarer Evidenz.</p>	<p>Zu den Themen "<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i>" und "<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die objektive Ansprechrate (ORR) und damit assoziierte Endpunkte (Zeit bis zum Ansprechen des Tumors [TTR], Dauer des Ansprechens auf die Behandlung [DR] und Krankheitskontrollrate [DCR]) werden vom Hersteller nicht zu Unrecht als eigenständige patientenrelevante Endpunkte eingeschätzt. Darüber hinaus präsentiert der Hersteller für die Endpunkte PFS und ORR Ergebnisse getrennt für die Komparatoren Docetaxel und Pemetrexed. Da das IQWiG diese Endpunkte nicht in seine Bewertung einschließt, geht auch die entsprechende Evidenz verloren.</p> <p>Nicht von der Hand zu weisen ist die Begründung des Herstellers für die Relevanz des primären Studienendpunktes. Es weist darauf hin, dass der Nutzen von Crizotinib laut Zulassung in der Verzögerung einer Progression des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC liege und dass darüber hinaus die EMA den klinischen Nutzen des PFS anerkenne, in Abhängigkeit von dem Nutzen-Schaden-Verhältnis und der Größe des Effekts. Das andauernde PFS sei auch NSCLC-spezifisch patientenrelevant. Auch das BfArM erkenne die Patientenrelevanz einer symptomatischen Progression an, lautet es im Dossier des Herstellers. Dieser Argumentation des Herstellers schließt sich auch der vfa an und appelliert an den G-BA und das IQWiG, Endpunkte wie den PFS, die in der Onkologie nicht nur eine Rolle als Surrogat für das Gesamtüberleben eingesetzt werden, sondern eine eigenständige Berechtigung als Morbiditätsendpunkte aufweisen, zumindest dann anzuerkennen, wenn diese im Rahmen der Zulassung von der Zulassungsbehörden auf europäischer Ebene bzw. von den</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bundesoberbehörden (BfArM & PEI) akzeptiert wurden. Eine unterschiedliche Wertigkeit in Abhängigkeit von der Zielsetzung (Zulassung versus Nutzenbewertung) ist methodisch hinterfragbar und wissenschaftstheoretisch nicht haltbar. Das gleiche gilt auch für die Nutzen-Risiko Abschätzung, die nicht in Abhängigkeit vom jeweils angewandten Recht (Arzneimittelrecht versus SGB V) zu anderen Resultaten aufgrund der Deutungshoheit unterschiedlicher Akteure führen kann.</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Bewertung des eingereichten Dossiers weiter aus, dass die EMA aus der Verzögerung einer Progression einen Nutzen ableitet beziehungsweise Endpunkte als angemessen für die Einbindung in klinische Studien erachtet, sei nicht mit der Einschätzung der Patientenrelevanz oder den validen Surrogateigenschaften des PFS und / oder der ORR bei der Beurteilung des Zusatznutzens gleichzusetzen. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass die EMA das PFS nur unter bestimmten Bedingungen für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles für die Zulassung als potenziell geeignet einstuft und vielmehr darauf hinweist, dass in vielen Fällen das Gesamtüberleben der primäre Endpunkt sein solle. Der vfa schließt sich diesen Ausführungen nicht an und weist darauf hin, dass genau in diesen Fällen, bei welchen die Zulassung auf den PFS basiert, davon auszugehen ist, dass eben diese bestimmten Bedingungen vorherrschen, in welchen die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles für die Zulassung genau als potenziell geeignet eingestuft wird. Ferner folgt der vfa nicht der Argumentation des IQWiG, dass das Vorgehen der Zulassungsstellen nicht mit der Einschätzung der Patientenre-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>levanz oder den validen Surrogateigenschaften des PFS und / oder der ORR bei der Beurteilung des Zusatznutzens gleichzusetzen sei. Hier zeigt sich auch ein logischer Bruch in der Argumentation des IQWiG, aus dem einfachen Grund, dass im Falle von Zulassungsstudien, die nicht als Nichtunterlegenheitsstudie geplant sind, sondern auf Überlegenheit abstellen, und welche eine aktive Kontrolle mitführen, durchaus Zusatznutzen und nicht nur Nutzen erhoben wird.</p> <p>Die Forderung des IQWiG, dass eine patientenrelevante Operationalisierung von PFS oder ORR eingesetzt werden müsste, welche Endpunkte beispielsweise über die von Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst, entbehrt der Realität im klinischen Alltag. So sind durchaus radiologisch bzw. bildgebend erfasste Endpunkte nach speziellen Vorgaben (RECIST) von Patientenrelevanz in der Onkologie, beispielsweise im Falle von Knochenmetastasen, wo nicht auf die Schmerzsymptomatik gewartet werden kann, die bei Durchbruch des Knochens evtl. erst eintritt, schon gar nicht, wenn die Fraktur dann weitere Komplikationen mit sich bringt.</p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt zum Vorgehen des IQWiG ergibt sich nach Auffassung des vfa über die Nutzen-Risiko-Saldierung hinaus, in der Art und Weise wie diese begangen wird. So kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass ein Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC für die Chemotherapie-Population aufgrund der Gegenüberstellung von positiven (hier gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am EORTC</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>QLQ-C30) und negativen Effekten (hier Nebenwirkungen), also durch eine Nutzen-Risiko-Saldierung nicht belegt ist, trotz eines fehlenden statistisch signifikanten Unterschieds bei der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen sowie schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3 und 4) zwischen Crizotinib und der Chemotherapie. Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird wie bereits erwähnt der EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Wie auch andere krankheitsspezifische Lebensqualitätserhebungsinstrumente beinhaltet der EORTC QLQ-C30 Fragen zu Symptomen und Nebenwirkungen (z. B. Schmerzen, Ermüdung, Schlafstörungen, Appetitmangel, Durchfall usw.), so dass bei einer Gegenüberstellung von Lebensqualität, welche bereits Nebenwirkungen impliziert und im entsprechenden Erhebungsinstrument operationalisiert gegenüber Nebenwirkungen als solchen zur Herleitung eines Netto-Zusatznutzens die Gefahr der Multiplizität und darüber hinaus der Doppelzählung gegeben ist. Das IQWiG geht beispielweise auf Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö ein, um einen Anhaltspunkt bei Crizotinib für einen größeren Schaden zu postulieren und im Anschluss daran diese Nebenwirkungen mit der Lebensqualität zu saldieren, in welcher diese bereits aufgrund der Fragebatterien des EORTC QLQ-C30 enthalten sind, also auf die Gefahr hin, eine Doppelzählung zu provozieren. Interessanterweise ist beim definitiv patientenrelevanten Endpunkt hinsichtlich potenzieller Nebenwirkungen, nämlich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und Chemotherapie zu entdecken. Somit kann der Saldierungslogik des IQWiG, die zu einer Nivellierung des Zusatznutzens durch die</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiter oben beschriebene Saldierung gelangt (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen saldiert mit Anhaltspunkt für größeren Schaden nicht quantifizierbarer Ausprägung) aus vfa Sicht nicht gefolgt werden. Es entsteht hierdurch der Eindruck, als wolle sich das IQWiG einer pragmatischen, zielführenden Bewertung letztendlich entziehen.</p>	
<p>3 Kosten der Therapie</p> <p>Das IQWiG moniert hinsichtlich der epidemiologischen Kenngrößen des zu behandelnden Krankheitsbildes, dass die verwendeten Daten des Gemeinsamen Krebsregisters sich lediglich auf die ostdeutschen Bundesländer beziehen. Insofern dieses gemeinsame Register eine Repräsentative Aussage ermöglicht, kann der vfa diesem Argument nicht folgen. Die anderen Krebsregister beziehen sich mit Ausnahme von NRW auf kleinere Kollektive, so dass die Repräsentativität des gemeinsamen Registers der Länder der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen nicht hierdurch geschmälert wird.</p>	<p>Zur Feststellung der Anzahl der Patienten im Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Herleitung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers im Grundsatz gefolgt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.11 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	08.03.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib/ Xalkori®
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 151 bewertet Crizotinib (Xalkori®), das in Deutschland „<i>bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</i>“ [Fachinformation Xalkori®, Pfizer, 2013; 1] zugelassen ist.</p>	
<p>Kapitel 2.2 – Kommentar zur Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die von der Geschäftsstelle des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien (hier im Wortlaut verwendet gemäß den Angaben aus dem Dossier Crizotinib Modul 3.1.1.1, [Pfizer, 2012; 2], da die ergänzende Erläuterung zu 1) nicht in den freiverfügbaren Informationen des G-BA hinterlegt ist [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012; 3])</p> <p>1) <i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.</i></p> <p><i>"Oder" ist in diesem Zusammenhang so zu interpretieren, dass der Vergleich für diese Population der zweckmäßigen Vergleichstherapie entweder gegenüber Docetaxel oder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber beiden erfolgen kann.</i></p>	<p>Neben den Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet auch Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt. Dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2) <i>Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), ist Best Supportive Care die zweckmäßige Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</i></p> <p>spiegeln die Schwierigkeit wider, bei fortgeschrittenen, vorbehandelten onkologischen Erkrankungen einen Therapiestandard gemäß der Verfahrensordnung zu definieren und zu operationalisieren. Leider geben die vom G-BA gegebenen und öffentlich verfügbaren Ausführungen nicht wider, wie die Zuordnung gemäß ECOG-Stadium in Verbindung mit der Frage, ob eine Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt ist, begründet wird und es bleibt offen, ob die vom G-BA getroffene Definition der Versorgungsrealität in der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms entspricht. Ebenfalls offen bleibt die Frage, wie Best Supportive Care im Anwendungsgebiet operationalisiert werden sollte, ob hierunter z.B. auch Zweitlinien-Chemotherapien in der palliativen Indikation verstanden werden sollten.</p> <p>Der G-BA möge die Konsequenzen diskutieren, die sich durch die Spaltung der Studienpopulation in Teilpopulationen gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben, welche sich so eingeschränkt in der Zulassung der EMA nicht finden.</p>	
<p>Kapitel 2.7.2.4.3 Endpunkt Morbidität und Lebensqualitätsdaten</p> <p>Das IQWiG erkennt erfreulicher Weise erstmals die statistisch signifikante Verbesserung im Endpunkt Lebensqualität an, welcher mittels des Fragebogens EORTC QLQ-Q30 in Verbindung mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC LC13 ermittelt wurde.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist zudem erfreulich, dass das IQWiG die Symptom-Skalen der Fragebögen als Endpunkt für die Morbidität des NSCLC einschließt. Darin sehen wir einen richtigen Ansatz, um Morbidität zu beschreiben. Es wird allerdings nicht klar, warum diese Fragebögen in Bezug auf die Symptomatik zwar herangezogen, aber dann als nicht ausgewertet verworfen wurden. Daher wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG die quantitativen und methodischen Anforderungen an die Auswertung der Symptomatik präzisieren würde.</p>	
<p>Kapitel 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 Nicht Berücksichtigung von Endpunkten (TTD, PFS und ORR)</p> <p>„Zeit bis zur Verschlechterung“ (TTD; morbiditätsrelevanter Endpunkt) wird vom IQWiG leider mit Verweis auf eine ungenaue Operationalisierung ausgeschlossen. Dies ist insofern bedauerlich, da das IQWiG selbst deutlich macht, dass die Messung der Symptomatik über vorab geplante Kriterien zur Erhebung einer spürbaren Änderung grundsätzlich für die Dossierbewertung relevant sei.</p> <p>Des Weiteren berücksichtigt das IQWiG die morbiditätsrelevanten Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Objektive Ansprechrates (ORR) nicht in der Bewertung von Crizotinib, da diese weder patientenrelevante Endpunkte seien noch als valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte aus dem Bereich der Morbidität oder dem Bereich der Lebensqualität angesehen werden könnten (2.7.2.9.4).</p> <p>Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften und ggf. bio-</p>	<p>Zu den Themen "<i>Objektive Ansprechrates (ORR)</i>" und "<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
metrischen Experten für die Nutzenbewertung nach §35a erfolgen.	
Bedingte Zulassung und Nutzenbewertung nach §35a Die Bewertung von Crizotinib verdeutlicht die Schwierigkeiten, im Rahmen des AMNOG-Prozesses bedingte Zulassungen (d.h. Zulassungen unter Auflagen) und sehr kleine Indikationsgebiete abzubilden, insbesondere, wenn zusätzlich die Studienpopulation in Teilpopulationen aufgespalten werden muss. Bzgl. des Zusatznutzens sollten in diesen Fällen die Kriterien für Orphan Drugs angelegt werden und ggf. durch den G-BA von der Möglichkeit der Befristung nach § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V Gebrauch gemacht werden, um der Studiensituation bei Zulassung und der von der EMA attestierten Wichtigkeit der Verfügbarkeit gerecht zu werden. Insbesondere könnte so die von der EMA geprüfte Evidenz (hier die nicht-vergleichenden Studien PROFILE 1001 und 1005) berücksichtigt werden.	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1 Pfizer. Fachinformation Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln. 2013.
- 2 Pfizer. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (Xalkori®). 2012.
- 3 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2012-11-15-D-040 Crizotinib . 2012.

5.12 Stellungnahme der onkologischen Spitzenzentren

Datum	1.03.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori) 2012-11-15-D-040
Stellungnahme von	Onkologische Spitzenzentren mit Förderung durch die Deutsche Krebshilfe

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Therapieoptionen und Prognose beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC)</p> <p>In Deutschland erkranken jährlich über 50.000 Patienten an Lungenkrebs, hiervon ca. 80% am nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)(1). Ca. 80% dieser Patienten werden in einem fortgeschrittenen, nicht operablen und damit nicht heilbaren Stadium erstdiagnostiziert. Das mediane Überleben dieser Patienten mit einer Standardchemotherapie beträgt 8-10 Monate (2,3). An dieser katastrophalen Prognose hat sich über Jahrzehnte nichts Wesentliches geändert. Auch der Einsatz der sogenannten zielgerichteten Therapeutika (targeted drugs) konnte ohne eine molekulare Vorselektion hier keinen Durchbruch erzielen (3,4).</p> <p>Ist die Effektivität der Standardchemotherapie (Platin-haltige Kombinationen) in der Erstlinie schon gering mit Ansprechraten (RR; response rate) von ca. 20% und einem Progressions-freien Überleben von 4-5 Monaten (2,3), so ist die Effektivität der zugelassenen Zweitlinienchemotherapie (Docetaxel für alle Histologien, Pemetrexed für Adenokarzinome) marginal mit Ansprechraten von nur 9% und einem PFS von 3 Monaten (5). Somit kann keine der zugelassenen Chemotherapien in der Zweitlinie, insbesondere aus der Perspektive des betroffenen Patienten, als effektive Therapie bezeichnet werden und die</p>	

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwicklung neuer, wirksamer Therapieansätze ist von höchster Dringlichkeit.</p> <p>2. Grundlagen der Entwicklung personalisierter Therapieansätze bei Krebserkrankungen</p> <p>Das zunehmende Verständnis der genomischen Grundlagen von Krebserkrankungen hat beim Lungenkrebs und anderen Krebserkrankungen zur Identifikation von molekularen Subgruppen geführt. Die der Definition einer solchen Subgruppe zugrunde liegende genetische Alteration (Mutation, Amplifikation, Deletion, Translokation) führt hierbei zur Aktivierung eines Signalwegs, der an der malignen Transformation der Tumorzelle maßgeblich beteiligt ist. Diese Abhängigkeit der Tumorzelle von der genetisch aktivierten onkogenen Signalübertragung definiert so eine therapeutisch nutzbare Achillesferse. Eine gezielte Therapie zur Blockierung dieses aktivierten Signalwegs in molekular vorselektionierten Patienten bezeichnet man als personalisierte Therapie (6). Mit diesem Therapieansatz konnte in Subgruppen von malignen Erkrankungen eine zuvor nicht für möglich gehaltene therapeutische Effektivität beobachtet werden. Beispiele bereits zugelassener personalisierter Therapien sind die Behandlung des EGFR-mutierten Lungenkrebs mit den EGFR-Inhibitoren Erlotinib (Tarceva) und Gefitinib (Iressa) oder die Behandlung des BRAF-mutierten malignen Melanoms mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf). Die Behandlung des ALK-positiven NSCLC mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib ist ein weiteres Beispiel für die Entwicklung einer biologisch rationa-</p>	

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len wirksamen Therapie für eine molekular definierte Subgruppe von Lungenkrebspatienten, für die es bisher keine effektive Therapie gab.</p> <p>3. Crizotinib beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom</p> <p>Ca. 3% der fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome weisen durch Translokationen oder Inversionen bedingte Fusionen des ALK-Gens mit anderen Genen auf. Diese Fusion führt zu einer Aktivierung der ALK-Kinase und der nachgeschalteten Signalwege, die für die maligne Transformation der Krebszellen bei diesen Patienten relevant sind (7). Diese Aktivierung ist die Grundlage für eine spezifische Inhibition durch den ALK-Inhibitor Crizotinib.</p> <p>Bereits in der ersten Phase I Studie wurde Crizotinib nur bei ALK-positiven Patienten getestet. In dieser Studie an rezidierten, massiv vorbehandelten Patienten lag die Ansprechrate in einer Patientenkohorte nach der Dosisfindung (ORR) bei 57% (Vergleich: Zweitlinienchemotherapie ORR Rate 8%, siehe oben); das geschätzte 6-Monats PFS betrug 72% (Vergleich: Zweitlinienchemotherapie PFS 3 Monate)(8). Aufgrund dieser bislang unerreichten Wirksamkeit in dieser und einer weiteren Phase II Studie wurde Crizotinib im August 2011 in den USA zugelassen. Primärer Endpunkt beider Studien war die Ansprechrate (ORR). Die Zulassung bei der FDA erfolgte als <i>conditional approval</i> im <i>accelerated approval program</i>, um den Patienten schnell den Zugang zu einer wirksamen Therapie zu ermöglichen. Im Oktober 2012 erfolgte</p>	

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die bedingte Zulassung (<i>conditional market authorization</i>) in der EU.</p> <p>In der Zwischenzeit wurden auch die Ergebnisse einer randomisierten Studie präsentiert (9), in der 159 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC nach Versagen einer Platin-haltigen Standardchemotherapie mit Crizotinib und 159 Patienten mit den zugelassenen Zweitlinienchemotherapeutika Crizotinib oder Pemetrexed behandelt wurden. Im primären Endpunkt PFS (unabhängiges radiologisches Review) war das mediane PFS mit 7.7 Monaten signifikant zur Chemotherapie (3.3 Monate) verlängert (HR 0,49, $p < 0.0001$). Auch das Ansprechen war signifikant besser mit 65.3% unter Crizotinib vs. 19.5% unter Chemotherapie. Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen vergleichbar hoch mit 20.3 Monaten im Crizotinib-Arm und 22.8 Monaten im Chemotherapie-Arm, verursacht durch Crossover eines großen Teils der Patienten (111) vom Chemotherapie- in den Crizotinib-Arm außerhalb der Studie. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3,4) traten mit unterschiedlichem Spektrum in beiden Armen auf, mit einer Häufigkeit von über 10% im Crizotinib-Arm erhöhte Transaminasen (16% vs. 2% mit Chemotherapie) und Neutropenie (13% vs. 19% unter Chemotherapie). Die Therapie musste dauerhaft wg. Nebenwirkungen abgesetzt werden bei 6% der mit Crizotinib behandelten und bei 10% der mit Chemotherapie behandelten Patienten, Therapie-bedingte Todesfälle traten bei 2% der Crizotinib behandelten und bei 1% der mit Chemotherapie behandelten Patienten auf. Die Patienten im Crizotinib-Arm waren im Median 3 x länger unter Behandlung (11 vs. 4 Monate) als die Chemotherapie-Patienten. Die Lebensqualität (global quality of life,</p>	

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13) war signifikant besser mit Crizotinib ($p < 0.0001$). Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lungenkrebs-symptomatik (Brustschmerz, Husten, Luftnot) betrug im Median 5.6 Monate unter Crizotinib und 1.4 Monate unter Chemotherapie ($p < 0.0001$). Somit bestätigen die Ergebnisse dieser ersten randomisierten Studie eindrucksvoll die Effektivität von Crizotinib und die ausgeprägte Überlegenheit gegenüber Chemotherapie bei besserer Lebensqualität und Symptomkontrolle bei Patienten mit rezidiviertem ALK-positivem NSCLC.</p> <p>4. Diskussion Patienten-relevanter Endpunkte</p> <p>Ohne jeden Zweifel muss das vorrangige Ziel jeder neuen Therapie eine substantielle Verlängerung der katastrophalen Überlebenszeiten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sein. Die Voraussetzung hierfür ist die Entwicklung einer wirksamen Therapie. Wie unter 2. ausgeführt, kann man die im Rezidiv des fortgeschrittenen NSCLC zur Verfügung stehenden Medikamente mit einer Ansprechrate von 8% kaum als wirksam bezeichnen. Mit Crizotinib steht zum ersten Mal für die Subgruppe der Patienten mit ALK-positivem NSCLC eine hochwirksame Therapie zur Verfügung mit einer signifikant und therapeutisch relevant erhöhten Ansprechrate und einem hochsignifikant und klinisch relevant verlängerten PFS (siehe 3.). Auch das Überleben dieser Patienten ist deutlich verlängert (siehe 7.), Dies konnte und kann allerdings nicht in einer randomisierten Studie gezeigt werden, ohne die Patienten im Chemotherapiearm lebenslang von einer Crizotinib Therapie auszuschliessen. Es steht für uns außer Frage, dass die Vorenthaltung einer derartig hochwirksa-</p>	

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>men Therapie bei einem Krebspatienten in keinem Fall ethisch vertretbar ist.</p> <p>Das Toxizitätsprofil von Crizotinib ist unterschiedlich im Vergleich zur Chemotherapie, wie der direkte Vergleich in der randomisierten Studie ergeben hat. Bei der Interpretation der Toxizitätsdaten ist zu berücksichtigen, dass die Patienten aufgrund der höheren Wirksamkeit des Medikaments durchschnittlich dreimal so lange mit Crizotinib behandelt wurden als mit Chemotherapie. Die höhere Wirksamkeit von Crizotinib zeigt sich auch in der deutlich verlängerten Zeit von Beginn der Therapie bis zur Verschlechterung des Symptome. Die Lebensqualität ist unter Crizotinib hochsignifikant besser im Vergleich zur Chemotherapie.</p> <p>Wir wenden uns mit Nachdruck gegen eine formalistische isolierte Betrachtung einzelner Endpunkte in Bezug auf ihre Patientenrelevanz. Für den Patienten ist relevant, in einer Situation (1.Rezidiv fortgeschrittenes Bronchialkarzinom), in der es keine wirklich effektive Standardtherapie gibt, ein gegen seine Tumorerkrankung effektives Medikament zur Verfügung zu haben. Die Effektivität von Crizotinib zeigt sich im direkten Vergleich mit der Chemotherapie in einer deutlichen Überlegenheit bezüglich Remissionsrate, PFS und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik. Für jeden Arzt, der Patienten mit Krebserkrankungen behandelt, besteht kein Zweifel an der Patientenrelevanz aller dieser Endpunkte, insbesondere in der Zusammenschau. Auch die US-amerikanische und die europäische Zulassungsbehörde haben dieser Tatsache mit der Zulassung von Crizotinib Rechnung getragen und in den Leitlinien der US-amerikanischen Comprehensive Cancer Centers ist die Be-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner Stellungnahme zusätzliche Auswertungen zu Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt, welche die längere Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Crizotinib-Arm berücksichtigen (<i>siehe Abschnitte C. 5.1; D. 3; B. 2.2.1</i>)</p> <p>Zu den Themen "<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i>" und "<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

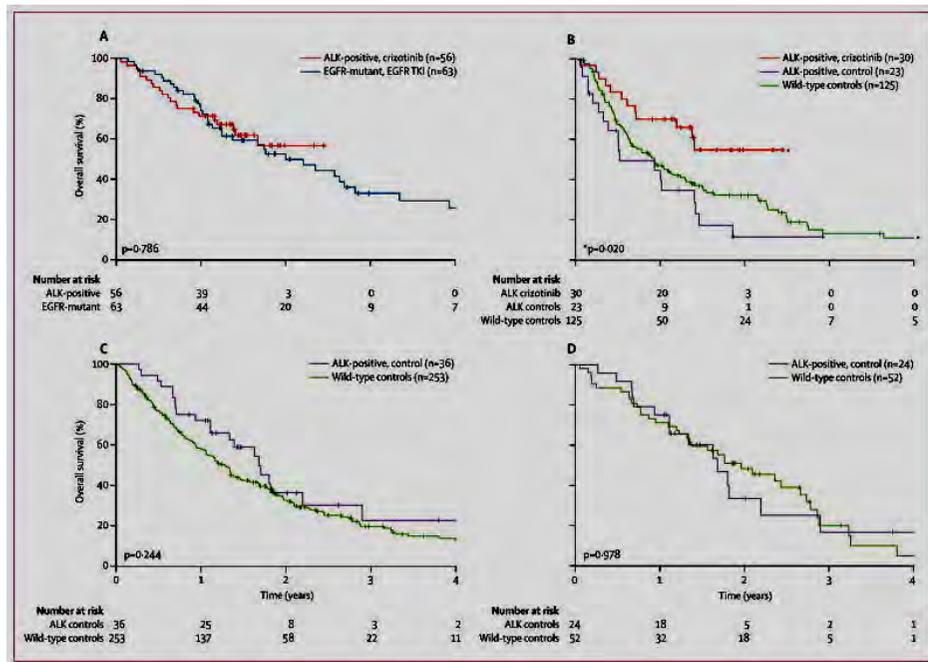
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handlung des ALK-positiven NSCLCs bereits für die Erstlinie als Standard definiert (10).</p> <p>5. Verlängertes Überleben unter Crizotinib</p> <p>Einer der Hauptkritikpunkte des IQWiG ist der fehlende Nachweis eines verlängerten Gesamtüberlebens in der randomisierten Studie. Die Erklärung hierfür ist der Crossover Effekt. Ein großer Teil der Patienten, die initial in den Chemotherapiearm randomisiert wurden, erhielten im Rezidiv als Drittlinientherapie Crizotinib. Um den formalen Nachweis des verbesserten Überlebens in dieser Studie zu führen, müsste man den mit Chemotherapie behandelten Patienten bis zu ihrem Tod das Crizotinib vorenthalten. Dies hieße, einem Patienten, bei dem die Chemotherapie nur eine marginale Wirksamkeit hat, ein spezifisch wirksames, hoch effektives und in Europa zugelassenes Medikament mit einer Remissionsrate von 65% und einer im Vergleich zur Chemotherapie hochsignifikant längeren Krankheits- und Symptomkontrolle vorzuenthalten. Kein Arzt wird ein solches Vorgehen mit seinem Gewissen vereinbaren können. Auch ist es schwer vorstellbar, dass eine Ethikkommission in Deutschland einer derart menschenverachtenden Studienstrategie zustimmen würde, die für den formalen Nachweis eines Studienendpunkts Patienten ein wirksames Medikament vorenthält.</p> <p>Mit der Zunahme wirksamer personalisierter Therapien tritt das Crossover-Problem zunehmend auf. Die Konsequenz muss sein, vermehrt Registerdaten</p>	<p>Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einer Interimsanalyse der noch laufenden PROFILE 1007-Studie mit Datenschnitt vom 30.03.2012. Eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. In der Studie ist ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt (Cross-over), die in die Auswertung zum Gesamtüberleben mit einbezogen worden sind. Die hierdurch potenziell hervorgerufene starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Kohortenanalysen für die Bestimmung des Gesamtüberlebens und für die Unterscheidung zwischen prognostischer und prädiktiver Bedeutung eines molekularen Markers. Die folgenden Beobachtungen stützen aktuell die spezifische Verlängerung des Überlebens durch Crizotinib in ALK-positiven NSCLC Patienten:</p> <p>(I) In einer retrospektiven Analyse konnten Shaw et al. (11, siehe Abbildung unten) zeigen, dass das mediane Überleben unter Zweitlinientherapie bei ALK-positiven Patienten ohne Crizotinib-Behandlung sich statistisch nicht signifikant von Wildtyp-Patienten unterschied (B). Demgegenüber hatten ALK-positive Patienten mit Crizotinib-Behandlung ein besseres Überleben als Wildtyp-Kontrollen (B). Das Überleben von Crizotinib-naiven, ALK-positiven Kontrollen unterschied sich wiederum nicht signifikant von dem der Wildtyp-Kontrollen. Auch zwischen der Subgruppe der jungen, nicht mehr oder nie rauchenden Patienten war das Überleben nicht unterschiedlich zwischen ALK-positiven Patienten ohne Crizotinib-Behandlung und ALK-negativen Patienten (D). Diese Daten unterstreichen, dass die ALK-positiven Patienten nicht per se eine bessere Prognose haben, sondern dass das bessere Überleben unter Crizotinib eine Folge der Crizotinib-Behandlung ist.</p>	

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

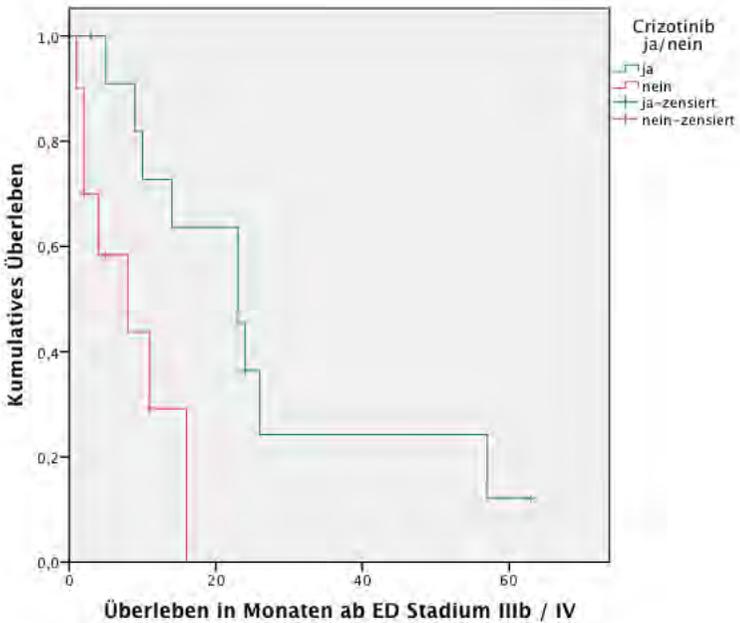


(II) Innerhalb des Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs am CIO Köln Bonn testen wir seit März 2010 systematisch Lungenkrebspatienten von kooperierenden Krankenhäusern und Arztpraxen auf das Vorhandensein von therapeutisch relevanten genetischen Veränderungen. Dies schließt auch eine Testung auf die ALK-Translokationen mit ein. Von 44 insgesamt identifi-

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zierten ALK-positiven Patienten konnten von 22 Patienten im Stadium IIIB/IV Therapie und Todeszeitpunkt ermittelt werden. 12 dieser Patienten wurden mit Crizotinib behandelt, 10 Patienten hatten nur Chemotherapie erhalten. Das mediane Überleben (siehe Abb. unten) der ALK positiven Patienten unter Chemotherapie betrug 8 Monate, der mit Crizotinib behandelten ALK positiven Patienten 23 Monate. Auch diese Beobachtungen unterstreichen eindrucksvoll, dass Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie das Überleben ALK-positiver NSCLC Patienten signifikant verlängert.</p>	

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>The figure is a Kaplan-Meier survival plot. The y-axis is labeled 'Kumulatives Überleben' and ranges from 0.0 to 1.0. The x-axis is labeled 'Überleben in Monaten ab ED Stadium IIIb / IV' and ranges from 0 to 60. The legend indicates four groups: 'ja' (green line), 'nein' (red line), 'ja-zensiert' (green line with a cross), and 'nein-zensiert' (red line with a cross). The 'ja' group starts at 1.0 and drops to approximately 0.25 by 20 months, remaining stable until 55 months. The 'nein' group starts at 1.0 and drops to approximately 0.3 by 15 months, then drops to 0.0 by 20 months. The censored data points are marked with crosses at the end of each line.</p>	

Stellungnehmer: Dieses Guachten wurde für die von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Spitzenzentren erstellt von den Sprechern des Lungenkrebs-Programms des Centrums für Integrierte Onkologie Köln – Bonn Prof. Dr. Jürgen Wolf (Ärztlicher Leiter CIO Köln), Prof. Dr. Reinhard Büttner (Direktor des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln) und Prof. Dr. Roman Thomas (Leiter des Instituts für Translationale Genomik der Universität zu Köln)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6. Resümee</p> <p>Mit Crizotinib steht für die Subgruppe der ALK-positiven NSCLC Patienten mit rezidivierter, fortgeschrittener Erkrankung in einer Situation, in der die zugelassene Chemotherapie nur marginale Wirksamkeit aufweist, zum ersten Mal ein hochgradig wirksames Medikament zur Verfügung. Crizotinib ist auf der Basis einer randomisierten Studie im Vergleich zur Chemotherapie wesentlich effektiver bezüglich Ansprechen, PFS und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome. Aufgrund des Crossover-Effekts ist es in Übereinstimmung mit dem ärztlichen Ethos nicht vertretbar, einen Überlebensvorteil in einer randomisierten Studie erzwingen zu wollen, alle Register- und Kohortendaten weisen jedoch darauf hin, dass Crizotinib auch das Überleben der ALK-positiven Patienten im Vergleich zur Chemotherapie wesentlich verlängert. Das Medikament ist zugelassen und in US-amerikanischen Leitlinien bereits als Standard für die Erstlinientherapie der ALK-positiven NSLCL Patienten definiert. Es steht für uns außer Zweifel, dass Crizotinib aufgrund seiner eindeutigen und substantiellen Überlegenheit gegenüber Chemotherapie für die Patienten mit ALK-positivem NSCLC einen erheblichen und bisher nicht für möglich gehaltenen Zusatznutzen bringt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. <http://www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html>
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:92-8, 2002
3. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 355:2542-2550, 2006.
4. [Shepherd FA](#), [Rodrigues Pereira J](#), [Ciuleanu T](#) et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 353:123-132, 2005.
5. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *N Engl J Med*. 22: 1589-1597, 2004.
6. Büttner R, Wolf J, Thomas R. Lessons learned from lung cancer genomics: the emerging concept of individualized diagnostics and treatment. *J Clin Oncol* 30. 2013.
7. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature* 448: 561-566, 2007.
8. Kwak EL, Bang YU, Camidge R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 363: 1690-1703, 2010.
9. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa N et al. Phase III study of crizotinib vs. pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive NSCLC (PROFILE 1007). Presented at the 37th ESMO Congress (abstract 2862), vienna, Austria, 2012.
10. National Cancer Comprehensive Network. NCCN Guidelines version 3.2012. Non-Small Cell Lung Cancer.
11. Shaw AT, Yeap BY, Solomon B et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 12: 1004-1012, 2011.

5.13 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Datum	08.03.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori) 2012-11-15-D-040
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V
Crizotinib**

Vorgangsnummer 2012-11-15-D-040

IQWiG Bericht Nr. 151, veröffentlicht am 15. Februar 2013

1. Zusammenfassung

Molekular-gezielte Therapien stellen beim metastasierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) bei Patienten mit einer aktivierenden „Treiber“-Mutation ein hoch wirksames, innovatives Therapiekonzept dar, das durchaus vergleichbar mit der Einführung des Imatinib bei der Chronisch-Myeloischen Leukämie mit bcr-abl Alteration und den aktivierenden c-Kit Mutationen beim Gastrointestinalen Stromatumor (GIST) gesehen werden kann. Wie schon die EGF-Rezeptor Tyrosinkinaseinhibitoren (EGF-R TKI) Gefitinib und Erlotinib bei Patienten mit aktivierender EGF-R Mutation stellt der Alk-Kinaseinhibitor Crizotinib bei Patienten mit aktivierender Alk-Rearrangement ein neues, hoch spezifisches und effektives Therapieprinzip mit vergleichbarem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ dar. Nimmt man alle bisher vorliegenden Daten zur Effektivität dieser Behandlung bei Patienten mit Alk-Rearrangement und metastasierten NSCLC in der Zweitlinien-Therapie zusammen (sowohl randomisierte Daten als auch Daten aus der extendierten Phase-II) zeigt sich für diese Behandlung mit Crizotinib in der 2nd-Line eine exzeptionell hohe Tumorrückbildungsrate und objektive Remissionsrate (CR + PR über 66%), ein signifikant verlängertes medianes Progressionsfreies Überleben sowie auch im Vergleich zu Standardbehandlungen (Monochemotherapien) ohne cross-over mit Crizotinib in der dritten Therapielinie auch eine außerordentlich günstige mediane Gesamtüberlebenszeit (praktisch Verdoppelung) bei signifikanter Verbesserung der Lebensqualität und nachweisbarer

Symptomkontrolle. Stellt man diese positiven Ergebnisse den beobachteten Nebenwirkungen (im Wesentlichen zu Beginn der Behandlung in den ersten vier bis sechs Wochen Hautausschläge, Durchfall und Sehstörungen danach deutliche Amelioration) gegenüber und berücksichtigt auch die signifikant günstigeren Symptom-freien Überlebenszeiten unter Crizotinib versus Monochemotherapie ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Crizotinib in der Behandlung des metastasierten alk-rearrangierten NSCLC in der Zweitlinientherapie nach Platin-basierter konventioneller Kombinationschemotherapie. Diese Bewertung steht in krasserm Gegensatz zu den rein formalistisch und nicht auf dem gesamten Datensatz basierenden Evaluationen des IQWiG.

2. Einleitung

Beim metastasierten NSCLC werden aktuell bei selektiven Patientensubgruppen (besonders bei Adenokarzinomen) mit aktivierenden Treibermutationen und häufig nur geringer Raucheranamnese neue molekular-gezielte Therapieansätze entwickelt. Der Vorteil der Behandlung mit diesen häufig oralen Tablettentherapien besteht neben der einfachen Applikation auch in dem spezifischeren Effekt auf die Tumoren sowie in der deutlich besseren Verträglichkeit dieser Medikamente gegenüber der konventionellen Chemotherapie. So sind Infektionen im Rahmen von therapiebedingter Neutropenie sowie die Platin-typischen bzw. Taxan-typischen Polyneuropathien unter TKI-Behandlung praktisch nicht zu beobachten. Werden molekular-gezielte TKI Therapien ausreichend supportiv unterstützt (frühe Diarrhoeintervention, Behandlung der Hauttoxizität etc) ergibt sich rasch ein deutlich günstigeres Toxizitäts/Effektivitätsprofil der neuen modernen TKI-Therapien. Vergleichbare Entwicklungen haben in der Onkologie ja bereits schon bei der CML und bei den GIST stattgefunden.

3. Stand des Wissens

Beim fortgeschrittenen, metastasierten Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ist die aktuelle primäre Behandlung eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie. Typischerweise sind hier Kombinationen aus Cisplatin mit Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin (bei allen Patienten) oder Cisplatin und Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom eine Erstlinientherapie. Bei bestimmten Co-morbiditäten sind auch Carboplatin-haltige Protokolle wie Carboplatin und Paclitaxel oder die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel mit dem VEGF-A Antikörper Bevacizumab zugelassene und wirksame First-line Protokolle [1].

In der Zweitlinientherapie wird einerseits Docetaxel als Monochemotherapie eingesetzt (Plattenepithelkarzinome sowie Nicht-Plattenepithelkarzinome). Für die Nicht-Plattenepithelkarzinome ist darüber hinaus Pemetrexed eine ebenfalls zugelassene und deutlich besser verträgliche Substanz mit nachgewiesener Nicht-Inferiorität zu Docetaxel. Üblicherweise werden bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (PS 0,1 selten auch 2) auch noch Dritt-linien Therapien bei Behandlungsanspruch der Patienten angeschlossen [1]. Hier sind der EGF-R Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib (auch schon in der zweiten Therapielinie wirksam) zu nennen, aber auch vereinzelt ältere Medikamente oder deren Kombinationen (Mitomycin C, Ifosfamid etc). Wegen der geringen Zahl von Patienten in dieser Therapielinie sind hier nur wenige prospektive Studien und noch weniger randomisierte Studien vorliegend. Dennoch ist dieser „Unmet-need“-Situation in der vorliegenden S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom Rechnung getragen worden. Behandlungen in der multiplen Therapielinie sind individuell bei Patienten mit sehr gutem AZ möglich und akzeptabel [1].

Patienten mit nachgewiesenen Treiber-Mutationen wie zum Beispiel der EGF-R Mutation werden heute grundsätzlich vom üblichen Therapiealgorithmus ausgenommen. Aufgrund der Zulassungsstudien von Gefitinib und Erlotinib sowie weiteren randomisierten Studien und neuerdings auch einer randomisierten Studie zum Afatinib werden die Patienten – wenn irgend möglich – als First-line Therapie mit einem EGF-R TKI behandelt [2,3,4]. Ist für Patienten diese

Treibermutation zu irgendeinem Zeitpunkt der Patientenbiographie bekannt, sollten diese Patienten auf jeden Fall einer Behandlung mit einem der zugelassenen EGF-R TKI zugeführt werden (1st, 2nd oder 3rd Line !). Wegen der Verbesserungen der Lebensqualität unter EGF-R TKI sowie den fehlenden Nebenwirkungen der Chemotherapie (Fatigue, Polyneuropathie, Nausea und Vomiting, Appetitverlust) wird der First-line Therapie mit EGF-R TKI bei Nachweis der Mutation eindeutig ein Vorzug eingeräumt.

4. Dossier und Bewertung von Crizotinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Grundsätzlich muss in diesem Begutachtungsverfahren der Zusatznutzen neuer Medikamente gegenüber der oder einer möglichen Standardbehandlung nachgewiesen werden.

Der G-BA hatte das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von CRIZOTINIB in zwei definierte Subgruppen zu bewerten:

1. Patienten die aufgrund der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie für eine klassische Zweitlinien-Chemotherapie qualifizieren
2. Patienten, bei denen wegen signifikanten Comorbiditäten oder anderen begründeten Basisbefunden eine Zweitlinien-Chemotherapie nicht indiziert oder adäquat erscheint

Die Standardvergleichstherapie ist bei Patienten mit Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen in der Zweitlinien-Therapie nach primär Platinhaltiger Kombinationschemotherapie :

1. Monochemotherapie Docetaxel oder Monochemotherapie Pemetrexed – da es sich bei den Patienten mit ALK-Alteration praktisch immer um Adenokarzinome handelt, ist hier der institutionelle Standard entsprechend mit beiden Medikamenten möglich (auch Zulassungsstatus Docetaxel sowie Pemetrexed) [5,6]
2. Für diese Patienten ist Beste Supportivbehandlung (BSC= Best Supportive Care) der adäquate Vergleich im Behandlungsmanagement.

4.2. Patientenrelevante Endpunkte

Grundsätzlich sind Endpunkte Patienten-relevant die das Gesamt-Überleben, das Progressionsfreie-Überleben (PFS) und die Lebensqualität betreffen. Sowohl PFS als auch die objektive Ansprechrates (nach RECIST) sind als Patienten-relevant anzusehen, insbesondere in Kombinationen mit Symptomkontrolle und Lebensqualitätsparametern. Entscheidend bei so einer Analyse wird dann darüber hinaus die differenzierte Abwägung von Effektivität versus Toxizität.

4.2.1 Gesamt-Überlebenszeit

Die klassische Second-line Behandlung von Patienten mit noch adäquatem Performance Status (PS 0,1,(2)) ist eine Monochemotherapie mit Docetaxel. Hierunter sind in den entscheidenden Phase-III Studien mediane Gesamtüberlebenszeiten im Bereich von 7,0 Monaten [5] , 7,9 Monaten [7], und etwas günstigere Daten bei rein Nicht-Plattenepithelkarzinom-Kollektiven mit 10,4 Monaten [6] beobachtet worden. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass viele klinische Studien, die im Rahmen der Medikamentenentwicklung beim NSCLC durchgeführt werden, typischerweise second- und third-line Patienten vermischen, häufig im Verhältnis 1:1. Bei der vorliegenden Beurteilung des Crizotinib ist alleinig nur eine Zweit-Linien Situation als Vergleich valide.

Wenn reine Nicht-Plattenepithelkarzinom Kollektive betrachtet werden, ist die zweite zugelassene und adäquate Alternative eine Monochemotherapie mit Pemetrexed. Hier sind in der Literatur in den Vergleichsarmen wichtiger klinischer Phase-III Studien mediane Gesamtüberlebenszeiten von 8,3 Monaten [6], 8,8 Monaten [8] in gemischten Kollektiven und 10,6 Monaten bei Nicht-Plattenepithelkarzinomkollektiven beschrieben [9].

Für die Vergleiche mit der Zulassungsstudie des Crizotinib sind damit Daten einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 10,4 bzw. 10,6 Monaten als historischer Vergleich absolut probat anzunehmen.

Die bisher für die Profile 1007 angegebenen Daten des medianen Gesamtüberlebens für die beiden Randomisationsarme sind aufgrund des kurzen Follow-up zwar erst präliminär zu bewerten, zeigen aber im Crizotinib-Arm mit 20,3 Monaten erheblich günstigere Daten [10]. Da in diesem Arm praktisch alle Patienten Crizotinib an Stelle von Docetaxel/Pemetrexed erhalten haben, zeigt dieser Vergleichsarm in einer randomisierten Phase-III Studie exzeptionell gute Daten.

Die Beurteilung des Vergleichs mit dem primären Chemotherapiearm wird natürlich erschwert, da dort mehr als 70% der Patienten einen Alk-Inhibitor im Rahmen des Cross-over erhalten haben. (70% Crizotinib, möglicherweise noch einige Prozent Patienten Alk-Inhibitoren im Rahmen von laufenden Phase-I und Phase-II Studien an den großen Internationalen Krebszentren! Diese Daten werden aktuell nacherhoben). In diesem Arm ist die mediane Überlebenszeit mit 22 Monaten angegeben, was ebenfalls im Vergleich zu den üblichen Daten bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen in der zweiten Therapielinie absolut hervorsteht. Es muss bedacht werden, dass hier ebenfalls ein Drittlinien-Effekt des ALK-Inhibitors auf das Gesamtüberleben Eingang gehalten haben dürfte.

Prinzipiell stellt sich jetzt aber gerade nach den Ergebnissen der Profile 1007 Studie ganz besonders die Frage, ob es überhaupt noch gerechtfertigt und ethisch vertretbar ist, eine reine Placebo-Vergleichsstudie mit Crizotinib versus Chemotherapie in der Second-line durchzuführen und ein Cross-over auf die Verumtherapie mit Crizotinib zu unterbinden, wenn in dem Gesamtkollektiv in dem 85% der Patienten zu irgend einem Zeitpunkt ihrer Patientenbiographie Crizotinib erhalten haben ein medianes Gesamtüberleben von 20 bis 22 Monaten beobachtet wurde!

Es muss hier zu bedenken gegeben werden, dass diese exzeptionellen Daten – vergleichbar wie beim Imatinib und der CML – möglicherweise durch die klare Beziehung von Inhibition einer Treiber-Mutation einer neoplastischen Erkrankung erzielt worden sind [11].

4.2.2. Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die randomisierte Profile 1007 Phase-III Studie zeigt einen signifikant verbesserten medianen PFS von 7,7 Monaten unter der Monotherapie mit Crizotinib. Im Vergleichsarm mit Monochemotherapie lag der mediane PFS bei 3,0 Monaten (HR 0,49, $p < 0,0001$) [10].

Die Daten des Vergleichsarms unter Monochemotherapie mit 3,0 Monaten medianen PFS sind vergleichbar zu den in den Zulassungsstudien und großen randomisierten Phase-III Studien beobachteten Daten für PFS (zwischen 2,5 Monaten und 3,6 Monaten) [5,6]. **Diese Daten für sich sprechen übrigens klar gegen einen alleinigen prognostischen Effekt des Alk-Rearrangements auf die günstigen Daten in der Zulassungsstudie.** Berücksichtigt man die in Profile 1007 beobachteten objektiven Remissionsraten um 22% unter alleiniger Monochemotherapie, so sind diese Daten günstiger als beobachtete Ergebnisse in den Zulassungsstudien (7%, 8%) oder in selektionierten Studien mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen (12,5%) und weisen auf kleinere Selektionseffekte hin. **Dennoch ist in der Zweitlinientherapie eine objektive Remissionsrate unter Crizotinib um 66% ein exzeptioneller Befund, der im Zusammenhang mit der signifikant verlängerten medianen PFS-Dauer nicht übersehen werden darf.** Berücksichtigt man, dass beim fortgeschrittenen NSCLC früher Medikamente in der Zweiten Therapielinie als wirksam angesehen wurden, wenn sie über 15% objektive

Remissionen erzielen konnten, handelt es sich bei der Therapie mit Crizotinib in der 2nd-line also um eine äußerst wirksame Therapiestrategie.

4.2.3. Lebensqualität

Die Daten zu Lebensqualität in beiden Armen der Profile 1007 Studie sowie zur Zeit bis zur Entwicklung Tumor-bedingter Symptome zeigen einen deutlichen und signifikanten Benefit unter der Monotherapie mit Crizotinib versus einer Monochemotherapie [10]. Besonders die Reduktion Tumor-bedingter Symptome wie Schmerzen, Dyspnoe und Fatigue hat hohen Stellenwert im Rahmen der Gesamtevaluation. Diese Befunde sind aber klar durch die signifikanten Verbesserungen bei PFS und OR beschreibbar. Ein Tumor der sich in 2/3 der Patienten objektiv unter einer Behandlung zurückbildet, zeigt deutlich reduzierte Symptome der „Tumorkrankheit“. Letztlich werden solche Effekte dann durch die Daten zur Lebensqualität und zur Tumorsymptomkontrolle untermauert. Bei diesen Befunden werden in der randomisierten Studie die schon in der Phase-II Studie beobachteten Ergebnisse prospektiv bestätigt [12,13,14,15].

4.3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die unter Crizotinib beobachteten Nebenwirkungen sind vom IQWiG nicht fair und realistisch sowie auch von ihrer klinischen Relevanz her bewertet worden. Typischerweise stellen sich unter der Behandlung mit TKI geringere Nebenwirkungen in der initialen Behandlungsphase (Diarrhoe, Sehstörungen, Transaminasenerhöhungen) ein [10,12,13,14]. Nach vier bis sechs Wochen kommt es nach diesem kurzen „flare up“ zu einer deutlichen Amelioration der Nebenwirkungen mit deutlich besserer Verträglichkeit und Compliance zur Behandlung. Manchmal kann auch eine kurze Behandlungspause helfen und danach die Therapie in gleicher Dosierung wieder aufgenommen werden. Vergleichbares Verhalten ist auch schon für andere TKI (Imatinib, Gefitinib, Erlotinib) beschrieben worden [2,3,4,10,12]. Wenn man zum Beispiel die Rate der Nebenwirkungen nach zwei oder drei Monaten vergleichen würde, würden die Ergebnisse für Crizotinib möglicherweise deutlich günstiger aussehen wie bei der Monochemotherapie, wo kumulative Toxizitätseffekte eher die Regel sind.

4.4. Nutzenbewertung in Subgruppen

Berücksichtigt man die hohen Remissionsraten durch Crizotinib bei vorliegendem Alk-Rearrangement (ca. 2/3= 66%) erscheint es ebenfalls inadäquat und ethisch fragwürdig hier eine Placebo-kontrollierte Studie versus BSC ohne die Möglichkeit eines Cross-overs durchzuführen. Vorgeschlagen werden sollte die prospektive Durchführung einer Phase-II Studie in dieser Patientenselektion unter genauer Erhebung der Parameter OR, PFS, OS, Lebensqualität, Zeit ohne Tumor-bedingte Symptome und Erhebung des Nebenwirkungsprofils zur adäquaten Nutzenbewertung.

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Berücksichtigung Cross-over

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einer Interimsanalyse der noch laufenden PROFILE 1007-Studie mit Datenschnitt vom 30.03.2012. Eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. In der Studie ist ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt (Cross-over), die in die Auswertung zum Gesamtüberleben mit einbezogen worden sind. Die hierdurch potenziell hervorgerufene starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.

Zu den Themen "*Objektive Ansprechrates (ORR)*" und "*Progressionsfreies Überleben (PFS)*" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lübke AS, Reinhold T, Späth-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickebüller H, Böcking A, Bohle RM, Brüske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gütz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hübner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Müller KM, Müller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schönfeld N, Schütte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H;

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Deutsche Krebsgesellschaft. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. *Pneumologie*. 2010 Mar; 64 Suppl 2:e1-164. doi: 10.1055/s-0029-1243837. Epub 2010 Mar 9

[2] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699. Epub 2009 Aug 19.

[3] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Munioz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X. Epub 2012 Jan 26.

[4] James Chih-Hsin Yang, Martin H. Schuler, Nobuyuki Yamamoto, Kenneth John O'Byrne, Vera Hirsh, Tony Mok, Sarayut Lucien Geater, Sergey V Orlov, Chun-Ming Tsai, Michael J. Boyer, Wu-Chou Su, Jaafar Bennouna, Terufumi Kato, Vera Gorbunova, Ki Hyeon Lee, Riyaz N.H. Shah, Dan Massey, Robert M. Lorence, Mehdi Shahidi, Lecia V. Sequist. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. Afatinib versus Cisplatin and Pemetrexed in first-line therapy of etastasized non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA7500)

[5] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095-103.

[6] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1589-97.

[7] Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, Novello S, Ozguroglu M, Goksel T, Baldotto C, Bennouna J, Shepherd FA, Le-Guennec S, Rey A, Miller V, Thatcher N, Scagliotti G. Aflibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. J Clin Oncol. 2012 Oct 10;30(29):3640-7. doi: 10.1200/JCO.2012.42.6932. Epub 2012 Sep 10.

[8] Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L, Vincent AD, Passalacqua R, Buti S, Amoroso D, Camerini A, Labianca R, Genestreti G, Boni C, Ciuffreda L, Di Costanzo F, de Marinis F, Criniv L, Santo A, Pazzola A, Barbieri F, Zilembo N, Colantonio I, Tibaldi C, Mattioli R, Cafferata MA, Camisa R, Smit EF. Pemetrexed versus pemetrexed and carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the GOIRC 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the NVALT7 trial. J Clin Oncol. 2012 Dec 20;30(36):4501-7. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6758. Epub 2012 Oct 29.

[9] Azzoli CG, Aliff T, Baker S Jr et al.: 2011 focused update of 2009 American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 29:3825-3831, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.2774

[10] Shaw At, Nakagawa K, Seto T et al.: Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO Abstract LBA1, Ann Oncol 23 (Suppl 9); 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds499 und <http://abstracts.webges.com/myitinerary/day.htm>

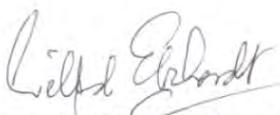
[11] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003 Mar 13;348(11):994-1004.

[12] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL et al.: Progression-free survival (PFS) from a phase 1 study of crizotinib (PF-02341066) in patients with AL-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Abstract 2501, J Clin Oncol 29; 2011.

[13] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al.: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 12:1004-1012, 2011. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70232-7

[14] Blackhall FH, Evans TL, Han JY et al.: Impact of crizotinib treatment on patient-reported symptoms and quality of life (QoL) in advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ESMO Abstract 1231, Ann Oncol 23 (Suppl 9); 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds499 und <http://abstracts.webges.com/myitinerary/day.html>

[15] Kwak E, Bang YJ, Camidge R et al.: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 363: 1693-1703, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1006448 5.



Dr. med. Wilfried Eberhardt
Sprecher der Arbeitsgruppe
Thorakale Onkologie in der AIO



Priv.-Doz. Dr. med. Ullrich Graeven
Vorsitzender der AIO

Entstanden unter der Mitarbeit folgender Experten der AIO:

Dr. med. Wilfried Eberhardt, Universitätsklinik Essen

Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Huber, Universitätsklinik München

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck, Krankenhaus Großhansdorf

Prof. Dr. med. Frank Griesinger, Pius-Hospital Oldenburg

Dr.med. Martin Sebastian, Universitätsklinik Frankfurt

5.14 Stellungnahme von Patient - Anonymisiert

Datum	08.03.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori) 2012-11-15-D-040
Stellungnahme von	Patient - Anonymisiert

Stellungnahmeverfahren: Frühe Nutzenbewertung von Crizotinib (Xalkori) durch den GBA

Ich bin eine [REDACTED] Lungenkrebspatientin (NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), die nach sehr herausfordernden Jahren der Behandlung mit Chemotherapeutika das Medikament Crizotinib als "Geschenk des Himmels"/ "als Geschenk der Forschung" wahrnimmt. Ich wähle diese Worte ganz bewußt, obwohl ich ein eher nüchterner Mensch bin. Denn ich erlebe den rasanten Aufstieg, den ich durch dieses Medikament erleben durfte, als medizinisches Wunder. Ebenso empfindet es meine Umgebung.

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns hatte ich gerade eine Pleurodese hinter mich gebracht und mein Allgemeinzustand war verheerend. Ich war [REDACTED] und überwiegend ans Haus gebunden. Wege von 600m stellten eine Herausforderung dar. Für die Bewältigung meines Alltags war ich auf die Unterstützung meines privaten Umfelds angewiesen.

Bereits nach wenigen Wochen des Therapiebeginns konnte ich wieder selbständig in den Alltag zurückkehren.

Heute arbeite ich wieder voll, spiele Tennis und wage es, in die Zukunft zu planen. Für jeden Tag der Therapie mit diesem Medikament bin ich zutiefst dankbar.

Im Einzelnen:

Zu meinem Krankheitsverlauf

Im [REDACTED] erhielt ich im Alter von [REDACTED] die Diagnose Lungenkrebs (Adenokarzinom im fortgeschrittenen Stadium mit Fern- und Knochenmetastasen).

Es begann der "übliche" Therapieverlauf:

1. [REDACTED] Kombinationschemotherapie (5 Zyklen Cisplatin und Paclitaxel)
2. [REDACTED] Bestrahlung des befallenen Körperbereichs (Primärtumor und Lymphabflusswege bis 39 Gy Strahlengesamtdosis)
3. [REDACTED] 4-wöchige Anschlussheilbehandlung.

Während des gesamten Zeitraumes war ich nicht nur vollkommen arbeitsunfähig, sondern war auch "lebensunfähig": Ich war nicht in der Lage meinen Haushalt eigenständig zu führen, ich war körperlich und geistig "ausgeschaltet", die Monate stellten für mich eine einzige traumatische Herausforderung dar. Dies gilt leider auch für die Erholungsphasen zwischen den Zyklen. Rückblickend muss ich sagen, dass ich mich einer weiteren Chemotherapie nicht gewachsen fühle.

4. [REDACTED] Folge-Chemotherapie (Alimta, alle 4 Wochen, Erhaltungschemotherapie)

Jede Gabe dieses Medikaments machte mich für ca. eine Woche arbeitsunfähig (grippeähnliche Symptome). Jeder Infusionstermin stellte aufgrund meiner Aversion gegen das Medikament eine psychische Herausforderung dar, die Kräfte zehrte. Allerdings war dies alles kein Vergleich zu der ersten Chemo.

Im [REDACTED] konnte ich über eine Wiedereingliederung glücklicherweise schrittweise meine Arbeit wieder aufnehmen (erst 3 Stunden dann 6 Stunden).

5. Pleurodese (operative Verklebung Lunge- mit Rippenfell)

Im [REDACTED] wurde der Krebs wieder aktiv, ich war enorm geschwächt und es sammelte sich Wasser zwischen Lunge und Rippenfell. Ich kam ins Krankenhaus und ab diesem Zeitpunkt war ich wieder komplett arbeitsunfähig. Im Krankenhaus wurde das angesammelte Wasser entfernt und ich musste mich einer Pleurodese unterziehen.

Während dieser OP wurde zusätzlich ein Stück Gewebe des Tumors für eine Untersuchung auf die EML4-ALK Mutation entnommen.

6. [REDACTED] Zweite "große" Chemotherapie (1 Zyklus Cisplatin und Paclitaxel, dann Abbruch)

Nach einer 4 wöchigen Erholungsphase von der OP, startete ich zum zweiten Mal mit dem ersten Zyklus Chemotherapie (Cisplatin und Paclitaxel) um den aktiv gewordenen Lungenkrebs zu stoppen. Diese Therapie hat mich förmlich umgehauen. Der Effekt war noch stärker als im Jahr [REDACTED]. Erneut fielen alle Haare aus, ich war an die Wohnung gefesselt und von meinem privaten Umfeld abhängig.

7. Ende [REDACTED] Abbruch Chemo und **Beginn Crizotinib**

Nach Vergabe des ersten Zyklus Chemotherapie kam **die für mich wichtigste Nachricht in meinem Leben**: Mein Tumor Gewebe wies die EML4-ALK Mutation auf, **einfach EIN GESCHENK DES HIMMELS**. Ich konnte die angefangene Chemotherapie beenden und nach vier Wochen mit dem Medikament Crizotinib beginnen.

Ab diesem Zeitpunkt ging alles bergauf.

Mein gesundheitlicher Zustand verbesserte sich so rasant, dass ich mich im [REDACTED] [REDACTED] zaghaft wieder auf den Tennisplatz wagte und im [REDACTED] meine Arbeit in Teilzeit wiederaufnehmen konnte.

Die Tatsache, dass ich das Medikament in Tablettenform und zuhause selbst einnehmen konnte, verbesserte meinen psychischen Zustand ebenfalls zunehmend, da die extrem belastenden Besuche im Uniklinikum mit Infusionsvergabe alle 4 Wochen wegfielen.

Auch die Nebenwirkungen sind so gut wie zu vernachlässigen, was dazu führte, dass ich ab [REDACTED] zum ersten Mal wieder meine Vollzeittätigkeit aufnehmen konnte **und es mir bis heute sehr gut damit geht.**

Überdies bin ich dank Crizotinib zum ersten Mal seit der Diagnose im Jahr [REDACTED] wieder in der Lage, sportlichen Aktivitäten wie Tennis und Fitness nach zu gehen.

Mit anderen Worten: Ich führe mit Crizotinib wieder ein normales Leben.

Es ist für mich immer noch unfassbar, dass sich mein gesundheitlicher Zustand so sehr verbessert und meine Zukunftsperspektive sich so positiv verschoben hat. Ich bin extrem dankbar und wünsche dieses Glück auch anderen Betroffenen.

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.15 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Datum	12.03.2013
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori) 2012-11-15-D-040
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pathologie

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PATHOLOGIE e.V.



Vorsitzender
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Dietel
Geschäftsführendes Vorstandsmitglied
Prof. Dr. med. Holger Moch

Geschäftsstelle
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.
Angelika Herrmann
Invalidenstraße 90
10115 Berlin
E-Mail: geschaeftsstelle@DGP-Berlin.de
www.DGP-Berlin.de

Ihr Zeichen	Unser Zeichen	Datum
	DGP, AH	08.03.2013

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (Xalkori®) EML-4-ALK-Mutationsanalyse

Sehr geehrte Damen und Herren,

die vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgrund der Nutzenbewertung durch das IQWiG veröffentlichte Stellungnahme zum Wirkstoff Crizotinib hat unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) für nicht unerhebliche Irritationen gesorgt.

Auf dem Boden der Zulassung durch die Federal Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) und der mit der Zulassung verbundene Auflage, prätherapeutisch eine ALK-Mutationsanalyse durchzuführen, ist die DGP intensiv in den diagnostischen und klinisch-therapeutischen Prozess eingebunden.

Um die hochqualitative Mutationsanalyse flächendeckend in Deutschland sicherzustellen, wurde im Dezember 2012/Januar 2013 die Qualitätsinitiative der deutschen Pathologen (QuiP) ein Ringversuch durchgeführt. Dabei konnten entsprechend den rigiden Regularien 32 Institute für Pathologie positiv zertifiziert werden, Einzelheiten sind auf der Homepage der DGP (<http://www.dgp-berlin.de/>) dargestellt. Die erste Publikation (1) zu dieser Thematik wurde bei der Zeitschrift Lung Cancer eingereicht.

Nach ersten Analysen und eigenen Erfahrungen an mittlerweile ca. 200 Patienten wird deutlich, dass eine EML-4-ALK-Mutation in ca. 5-7% der Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen nachweisbar ist. In diesen Fällen ist die Wirkung – so auch die eigenen klinischen Erfahrungen – außerordentlich positiv und führt bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zu Remissionen, teilweise sogar zu kompletten

Bankverbindungen:
HSH Nordbank AG
Konto- Nr.: 1001236496, BLZ 210 500 00

Vorstand:
Prof. Dr. Manfred Dietel
Prof. Dr. Holger Moch

Registergericht:
Amtsgericht Berlin,
VR 31733 B

Geschäftsstelle
Tel.: 030 25 760 727
Fax: 030 25 760 729

Remissionen. Diese gehen weit über die mit einer Chemotherapie erreichbaren Rückbildungen der Tumoren hinaus. (Die einschlägige Literatur kann bei Bedarf zur Verfügung gestellt werden).

Besonders ausschlaggebend für die Beurteilung der Qualität der Substanz durch die Zulassungsbehörden, waren der primäre Endpunkt der Studie progressionsfreies Überleben (PFS) und die objektive Responderate (ORR), die mit statistischer Signifikanz die Überlegenheit im Vergleich zur Standardtherapie eindrucksvoll aufzeigen konnte. Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie empfindet die Nichteinbeziehung der Endpunkte PFS und ORR in die Nutzenbewertung nach dem jetzigen Wissensstand als nicht nachvollziehbar...

Da in Deutschland, wie oben dargestellt, eine qualitätsgesicherte EML-4-ALK-Mutationsanalyse durchgeführt werden kann und der klinische Alltag belegt, dass die Substanz in zahlreichen Fällen außerordentlich wirksam ist, wird empfohlen, die Nutzenbewertung des IQWiG im weiteren Verlauf des Verfahrens durch den G-BA zu revidieren.

Mit freundlichem Gruß



Prof. Dr. med. Manfred Dietel

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu den Themen "*Objektive Ansprechrates (ORR)*" und "*Progressionsfreies Überleben (PFS)*" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH. Im Übrigen werden die Ausführungen zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Rearrangement in Non-small-Cell Lung Cancer (NSCLC): results of a multi-centre ALK-testing
Maximilian v. Laffert, Arne Warth, Roland Penzel, Peter Schirmacher, Danny Jonigk, Hans Kreipe, Hans-Ulrich Schildhaus, Sabine Merkelbach-Bruse, Reinhard Büttner, Simone Reu, Rosi Kerler, Andreas Jung, Thomas Kirchner, Cornelius Wölfel, Iver Petersen, Regulo Rodriguez, Wolfram Jochum, Holger Bartsch, Annette Fisseler-Eckhoff, Erika Berg, Dido Lenze, Manfred Dietel¹, Michael Hummel. Lung Cancer, submitted 2012

5.16 Stellungnahme der Deutschen für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Datum	18.03.2013 (verfristet)
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori) 2012-11-15-D-040
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten



**Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin**

18. MRZ. 2013

771

DGP

**DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.**

Gemeinsamer Bundesausschuss				
Original: <i>Abf AR</i>				
Kopie:				
Eingang: <i>19. März 2013</i> <i>Dr. G.B./B</i>				UP
GF	M-VL	CS-V	AM	
P/Ö	Recht	EB-Med.	Verw.	

**Halle, 6. März 2013
schü-schw**

**Stellungnahme
der Sektion Pneumologische Onkologie der
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
zur
Nutzenbewertung der IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Crizotinib

Vorgangsnummer 3012-11-15-D-040

IQWiG Bericht Nr. 151, veröffentlicht am 15. Februar 2013

Crizotinib ist ein Inhibitor von EML 4 ALK, einer Translokationssituation, die bei etwa 5 % der Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom vorkommt. Die Zulassung erfolgte für die second line-Behandlung von Patienten mit NSCLC-metastasiertem Stadium und Nachweis der EML 4 ALK-Translokation.

In dem IQWiG-Bericht wird der Schluss gezogen, dass für die entsprechenden Patienten ein erheblicher Zusatznutzen nicht festzustellen ist. Dagegen ist einzuwenden, dass in der second line-Behandlung mit den Therapiemöglichkeiten der Chemotherapie, z. B. Docetaxel oder Pemetrexed sind hier als Standard anzusehen, oder mit einer Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor Remissionsraten zwischen 6 und 8 % erreicht werden können. Die medianen Überlebenszeiten liegen zwischen 7 und 8 Monaten (Sheppard 2000). Auch wenn in der Studie von Shaw et al. kein Überlebensvorteil deutlich gemacht werden konnte, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die cross-over-Situation zurückzuführen ist, ist alleine schon ein ganz erheblicher Nutzen für diese Patienten festzustellen, wenn man eine Remissionsrate von 65,7 % feststellen kann. Auch wenn das in der vorliegenden Arbeit nicht ausgiebig untersucht wurde, ist ganz offensichtlich, dass eine erhebliche Remissionsrate mit einer deutlich besseren Tumorkontrolle und einer deutlich besseren Lebensqualität einhergeht. Dazu kommt, dass das mediane progressionsfreie Überleben mit 7,7 Monaten in der Crizotinib-Gruppe versus 4,2

Prof. Dr. H. Worth
Präsident

Prof. Dr. T. Welle
Stellv. Präsident

Prof. Dr. M. Pfeifer
Generalsekretär

Dr. O. Karg
Schatzmeisterin

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Postfach 1237 · 59355 Werne · Telefon 02389/527527 · Fax 02389/527522 · info@pneumologie.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622
Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · BLZ 590 700 70 · Konto-Nr. 521 221 200



DGP
DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR PNEUMOLOGIE UND
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Monaten in der Docetaxel- bzw. 2,8 Monaten in der Pemetrexed-Gruppe ganz deutlich einen Vorteil belegt. Damit lässt sich auch ohne einen nachgewiesenen Überlebensvorteil ein ganz erheblicher Nutzen für Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs in der second line-Situation mit EML 4 ALK-Positivität feststellen im Bezug auf die Remissionsraten und im Bezug auf das progressionsfreie Überleben.

In Anbetracht der Tatsache, dass für diese Patienten eine Chronifizierung der Erkrankung angestrebt wird, indem mehrere Therapieschritte hintereinander gefolgt das Behandlungskonzept darstellen, ist durch diese Substanz für Patienten mit der entsprechenden Translokation ein ganz erheblicher Zusatznutzen festzustellen, da eine zusätzlich vollkommen neue nicht interagierende Therapieoption zur Verfügung steht.

Damit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass für die entsprechenden Patienten mit dem entsprechenden Marker, der durch die Substanz erreichbare Zusatznutzen als erheblich unbedingt eingestuft werden muss. Bei einer kleinen Gruppe der Lungenkrebspatienten lässt sich eine vollkommen neue zusätzlicher hochwirksame Therapielinie etablieren.

PD Dr. med. W. Schütte
Sprecher der Sektion pneumologische
Onkologie der Deutschen Gesellschaft
für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Prof. Dr. H. Worth
Präsident der Deutschen Gesellschaft
für Pneumologie und
Beatmungsmedizin e. V.

Prof. Dr. H. Worth
Präsident

Prof. Dr. T. Welte
Stellv. Präsident

Prof. Dr. M. Pfeifer
Generalsekretär

Dr. O. Karg
Schatzmeisterin

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Postfach 1237 · 59355 Werne · Telefon 02389/527527 · Fax 02389/527522 · info@pneumologie.de · www.pneumologie.de

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622
Bankverbindung: Deutsche Bank · 66421 Homburg/Saar · BLZ 590 700 70 · Konto-Nr. 521 221 200

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu den Themen "*Objektive Ansprechrate (ORR)*" und "*Progressionsfreies Überleben (PFS)*" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH.

Im Übrigen werden die Ausführungen zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Crizotinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. März 2013
von 10.05 Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Herr Leverkus
Herr Dr. Eichhorn
Herr Dr. Kalanovic
Frau Dr. Glastetter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Sievert
Frau Dr. Schmalowsky

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Slawik
Herr Dr. Hermann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. med. Wörmann
Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmer für die **Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (POA):**

Herr Prof. Dr. Witt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Johannes
Herr Dr. Drees

Angemeldete Teilnehmer der **Onkologischen Spitzenzentren:**

Herr Prof. Dr. Wolf

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch (nicht anwesend)
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, erneut herzlich willkommen – wir haben viele alte Bekannte hier sitzen – zu einem mündlichen Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, hier konkret Crizotinib zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms!

Wie der Name und die Einleitung schon sagen, haben wir es mit einem Wirkstoff zur Behandlung von Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium zu tun, die über eine infauste Prognose plus erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität verfügen. Besonderheit in diesem Verfahren, die uns im Folgenden sicherlich noch beschäftigen wird, ist, dass wir es hier mit einer bedingten Zulassung auf der Basis der Verordnung Nr. 507/2006 der EU zu tun haben, einer Zulassung, die dann als bedingte Zulassung erteilt wird, wenn der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, die die sofortige Verfügbarkeit auf dem Markt mit sich bringt, das Risiko noch fehlender Daten überwiegt, das heißt bedingten Zulassungen, die im Lichte fehlender Daten, auch mit Blick auf eine möglicherweise nicht vollständig geklärte und klar zutage tretende Evidenz ausgesprochen werden. Die Situation der bedingten Zulassung hat insbesondere Pfizer in der Nutzenbewertung des IQWiG vom 15. Februar 2013 – die Basis des Stellungnahmeverfahrens war auch die Basis der heutigen mündlichen Anhörung – nicht hinreichend gewürdigt gesehen. Verschiedene Stellungnehmer haben sich auch mit diesem Sachverhalt beschäftigt.

Somit ist es, glaube ich, ganz wichtig, im Rahmen des heutigen mündlichen Verfahrens herauszuarbeiten: Was ist das Wesen eines Verfahrens zur bedingten Zulassung? Ist es ein Zufall oder gar ein redaktionelles Versehen, dass der Gesetzgeber auf der einen Seite zwar Orphans privilegiert hat, die auch regelmäßig in einem weniger evidenzbasierten Zustand am Ende zugelassen werden, und diese bedingte Zulassung hier keiner besonderer Regelung unterworfen hat? Ist daraus zwangsläufig zu folgern, dass hier die allgemeinen Grundsätze gelten, oder nicht? Das ist der erste Punkt, der aus meiner Sicht vertieft und intensiv diskutiert werden sollte.

Zweiter Punkt. Neben einer Reihe von fachlichen Fragestellungen, die zwar immer im Zusammenhang mit der juristischen Betrachtungsweise gesehen werden müssen, die aber auch einen eigenen Wert in der Diskussion haben, stellt sich die Frage: Welche Evidenz gibt es hinsichtlich progressionsfreiem Überleben etc. pp.?

Das ist eine Reihe von Dingen, die sicherlich auch aus medizinisch-pharmakologischer Sicht von erheblicher Bedeutung sind. Das ist eine große Facette von Themenstellungen, die wir in etwa 90 bis 95 Minuten hier diskutieren sollten. Deshalb meine herzliche Bitte an die Stellungnehmer – wir haben eine ganze Reihe von Stellungnehmern; ich werde sie für das Protokoll noch benennen –, nicht all das zu wiederholen, was im schriftlichen Verfahren episch vorgetragen worden ist, sondern die Knackpunkte herauszuarbeiten, damit wir über diese Fragen diskutieren können.

Wir führen wie üblich ein Wortprotokoll. Ich bitte Sie daher, zu Beginn Ihres Wortbeitrages Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen zu nennen, das Sie vertreten. Wir haben im Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Frau Doris Schmidt von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie erhalten, von der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft, von Medac Gesellschaft für klinische Spezial-

präparate, von Boehringer Ingelheim, von Dr. Reck, von Sanofi-Aventis, von Pfizer, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, von Bristol-Myers, von den Onkologischen Spitzenzentren, hier von Herrn Professor Dr. Wolf, von der AkdÄ, dann eine Patientenstellungnahme, eine Stellungnahme der AIO und eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Ich begrüße heute Herrn Leverkus, Herrn Dr. Eichhorn, Herrn Dr. Kalanovic und Frau Dr. Glastetter von Pfizer, Herrn Dr. Sievert und Frau Dr. Schmalowsky von Sanofi-Aventis, Frau Slawik und Herrn Dr. Hermann von Bristol-Myers, Herrn Professor Dr. Wörmann und Herrn Professor Dr. Griesinger von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herrn Professor Dr. Witt von der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft, Herrn Dr. Johannes und Herrn Dr. Drees von Medac Pharma, Herrn Professor Dr. Wolf von den Onkologischen Spitzenzentren, Herrn Professor Dr. Ludwig und Herrn Dr. Spehn von der AkdÄ, Frau Dabisch und Herrn Dr. Dintsios vom vfa. – Ich höre, Frau Dabisch ist nicht da; sie war auch beim letzten Mal nicht anwesend. Ist jemand nicht genannt worden? – Wir haben alle Anwesenden genannt.

Ich schlage vor, wenn sie einverstanden sind, dass Pfizer beginnt; denn die sind am elementarsten betroffen, und ihre Stellungnahme ist am umfangreichsten. Ich bitte um eine kurze Zusammenfassung der wesentlichen Gesichtspunkte, möglicherweise auch der Gesichtspunkte, die zum Zeitpunkt der Vorlage des Dossiers noch nicht verfügbar waren. Damit sind wir bei einem weiteren Punkt, der in diesem Verfahren sicherlich auch spannend ist: Was zu welchem Verfahrensstadium eingereicht, kann am Ende noch in die Bewertung einfließen? Das aber nur am Rande und abschließend bemerkt, damit auch hier kundgetan ist, dass ich die Unterlagen gelesen habe. Wer möchte das Wort ergreifen? – Bitte schön.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Bevor ich mit unserem Eingangsstatement beginne, möchte ich kurz die anwesenden Personen von Pfizer vorstellen: Frau Dr. Glastetter ist Medical Advisor bei uns für das Lungenkarzinom. Daneben sitzt Herr Dr. Kalanovic, unser Medical Director für Onkologie. Herr Leverkus zu meiner Rechten ist Director HTA and Outcomes Research. Ich bin Geschäftsführer von Pfizer Pharma und zuständig für das Onkologiegeschäft in Deutschland.

Zu unserem Eingangsstatement. Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Hecken, gemeinsam mit vielen anderen internationalen Experten und Fachgruppen sind wir der Überzeugung, dass Crizotinib ein Symbol für einen Paradigmenwechsel in der medikamentösen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom darstellt. Das rasant wachsende Verständnis der molekulopathologischen Ursachen von malignen Tumoren ist die Basis für diesen Fortschritt. Erst im Jahre 2007 eröffnete die Entdeckung einer sogenannten Treibermutation im Erbgut von Lungenkrebszellen, der anaplastischen Lymphomkinase, eines Fusionsgens, abgekürzt ALK, nicht nur die diagnostische Abgrenzung einer neuen Subgruppe anhand eines molekulopathologischen Merkmals, das bei nur circa 4 Prozent aller Lungenkarzinompatienten vorkommt; sie war auch der Ausgangspunkt für die Entwicklung von Crizotinib, um das es hier heute geht, einem Arzneimittel, das erstmalig spezifisch gegen die Effekte der Treibermutation ALK in den Tumorzellen dieser Subgruppe wirkt. Für diesen und andere vom Prinzip her analoge zukunftsweisende Therapieansätze haben sich die Überbegriffe personalisierte oder stratifizierte Medizin etabliert.

Zu einem Paradebeispiel für das Potenzial einer personalisierten onkologischen Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms hat sich Crizotinib jedoch aufgrund seiner herausragenden Wirksamkeit und Verträglichkeit etabliert. In der Indikation des fortgeschrittenen

Lungenkarzinoms, in der über Jahre lediglich marginale Fortschritte erzielt werden konnten, zeigte Crizotinib bei ALK-positiven Patienten bereits in den ersten einarmigen klinischen Studien bezüglich der Ansprechrate, abgekürzt ORR, und dem progressionsfreien Überleben Effekte, die mit bisherigen Therapien kaum erzielbar waren. Ansprechraten von 60 Prozent bei vortherapierten Patienten und ein medianes progressionsfreies Überleben, das mit acht bis neun Monaten dem medianen Gesamtüberleben dieser Patienten entspricht, gepaart mit guter Tolerabilität waren die Grundlage, dass weltweit Zulassungsbehörden betroffenen Patienten diese Therapie schnellstmöglich zugänglich gemacht haben, noch bevor mit einer randomisierten kontrollierten Studie der Zusatznutzen von Crizotinib versus konventioneller Chemotherapie beziehungsweise Pemetrexed mit einem höherem Evidenzgrad bestätigt werden konnte. Auch in Deutschland erfolgte die Zulassung durch die EMA zur Schaffung eines sofortigen Zugangs für Patienten bewusst auf Basis einer limitierten Evidenz, weitgehend basierend auf einarmigen Studien und historischen Vergleichen – Sie haben es eingangs erwähnt – mit einem Conditional Approval. Zur Bestätigung des Effektmaßes und der Sicherheit von Crizotinib lagen der EMA die wichtigsten Vorabergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie in einem Topline Study Report, TLS, vor.

Im Gegensatz zum IQWiG, das in seiner Dossierbewertung lediglich den TLS evaluiert hat, sind wir davon überzeugt, dass die besonderen Voraussetzungen einer bedingten Zulassung zu berücksichtigen sind und die Gesamtevidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens von Crizotinib heranzuziehen ist. Das bedeutet auch, dass wir abweichend vom IQWiG überzeugt sind, dass PFS und ORR spezifisch für die Therapiesituation von Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom als Morbiditätsparameter unmittelbar patientenrelevanten Nutzen abbilden und daher eine wesentliche Grundlage für die Nutzenbewertung darstellen. Es sei hier explizit noch einmal hervorgehoben, dass für die konfirmatorische Studie wie auch für die einarmigen Studien PFS der primäre Studienendpunkt war.

Eine versus Chemotherapie um über 300 Prozent bessere Reduktion der Tumorlast, abgebildet durch die Overall Response Rate, ein von 3,0 auf 7,7 Monate mehr als verdoppeltes progressionsfreies Überleben haben unmittelbare Patientenrelevanz durch Linderung beziehungsweise Verzögerung von Symptomen sowie Vermeidung von Komplikationen und Klinikaufenthalten. Diese Verbesserungen betreffen schwere, im Verlauf der Erkrankung typische und für Patienten unmittelbar spürbare und das Leben deutlich beeinträchtigende Symptome wie – für diese Patienten leider typisch – Atemnot, Brustschmerzen, Schmerzen im Thoraxbereich sowie Abgeschlagenheit und Müdigkeit.

Wir weisen hier noch einmal darauf hin, dass die europäische Zulassungsbehörde in ihrer am 13. Dezember 2012 veröffentlichten *Guideline on the evaluation of anticancer medical products in man* den unmittelbaren Patientennutzen, eine Verlängerung des PFS, per se explizit anerkennt.

Die Dimension des Gesamtüberlebens mit über 20 Monaten im Median in beiden Studienarmen der randomisierten kontrollierten Studie untermauert letztlich eindrucksvoll die Wirksamkeit von Crizotinib. Da gemäß Protokoll die überwiegende Mehrheit der Patienten – 84 Prozent – vom Chemotherapie-Arm bei Progress in den Crizotinib-Arm wechselten, ist nachvollziehbar, dass studiendesignbedingt kein Overall-Survival-Vorteil erwartet werden kann, da auch der Kontrollarm den Effekt von Crizotinib misst. In diesem Zusammenhang sei noch einmal betont, dass bei dieser schwerkranken Patientenpopulation bisher in Studien bei Therapie mit Chemotherapie acht bis neun Monate medianes Overall Survival erreicht werden konnte.

Wir haben schließlich in unserer Stellungnahme detailliert begründet, warum wir die vorliegende Evidenz von der vom IQWiG als Chemotherapiepopulation bezeichneten Teilpopulation plausibel auf die Best-Supportive-Care-Population übertragbar halten. Die EMA und andere Zulassungsbehörden weltweit teilen diese Auffassung, indem sie Crizotinib unabhängig vom ECOG-Performance-Status zugelassen haben, weil insbesondere ALK-positive Patienten, die primär krankheitsbedingt ein ECOG-Stadium 3 beziehungsweise 4 haben, über eine entsprechende Symptomreduktion eine erhebliche Verbesserung ihres Gesundheitszustands erreichen können.

Schließlich enthält unsere Stellungnahme in Antwort auf die IQWiG-Evaluation und offene Fragen zusätzliche Ergebnisse und Analysen hinsichtlich Symptomverbesserung, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit, die die Ergebnissicherheit für einen erheblichen Zusatznutzen von Crizotinib weiter erhöhen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eichhorn. – Gibt es zu dem, was Herr Dr. Eichhorn gerade vorgetragen hat, unmittelbar Fragen oder Anmerkungen? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Eichhorn, vielen Dank für ihre Ausführungen. Sie haben am Anfang von einem Paradigmenwechsel gesprochen und davon, dass durch das tiefergehende Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung durch die Identifikation dieser Mutation ein ganz anderes Potenzial für die Behandlung vorliegt. Ich denke, das ist richtig; das stellen wir auch nicht in Frage. Der relevante Begriff ist hier „Potenzial“. Wir haben eine Möglichkeit für eine Therapieverbesserung. Nach den Kriterien der Nutzenbewertung ist das aber mit patientenrelevanten Endpunkten zu zeigen. Wir würden nicht aus dem pathophysiologischen Konstrukt und diesem Potenzial heraus per se von einem zusätzlichen Patientennutzen sprechen.

Das heißt, wir wollen auch weiterhin prüfen, ob die Patienten einen Nutzen auf Basis patientenrelevanter Endpunkte haben. In der RCT, die Sie durchgeführt haben und für die Sie Teilergebnisse in dem Dossier vorgelegt haben, ist dieser patientenrelevante Nutzen nachgewiesen worden. Da konzentriert sich die Diskussion wesentlich auf den Punkt: Welche Endpunkte dieser Studie sind geeignet, den patientenrelevanten Nutzen nachzuweisen? Sie haben im Gegensatz zu vielen anderen Studien – das möchte ich positiv hervorheben – in dieser Studie sowohl die Lebensqualität als auch die Symptomatik der Patienten gemessen, präsentieren im Dossier aber primär Daten zum progressionsfreien Überleben.

Zum Overall Survival haben Sie schlüssig begründet, warum wir dort keinen Unterschied zwischen den Gruppen sehen. Das progressionsfreie Überleben bezeichnen Sie als patientenrelevant mit der Begründung, dass es dazu führt, dass die Patienten eine geringere Symptomlast haben. Sie nennen Atemnot, Sie nennen Schmerzen. Nun haben Sie genau diese Symptome in der Studie selbst direkt erhoben. Da ist es für mich nicht einleuchtend, dass ich einen Hilfsparameter heranziehen soll, um den Einfluss dieser Symptomlast und den Einfluss, den Ihr Präparat auf diese Symptome hat, zu messen. Da halte ich es für wesentlich patientenrelevanter, diese Symptome direkt zu betrachten.

Dann haben wir das Problem gehabt, dass in Ihrem Dossier die Daten zu den Symptomen unzureichend waren. Das war für uns nicht bewertbar. Ich kann eigentlich nicht verstehen, warum Sie diese Daten im Dossier nicht vorgelegt haben. Sie haben zu dieser Studie einen Datenschnitt im März 2012 gemacht. Sie haben im September 2012 Symptomdaten auf dem

ESMO-Kongress vorgestellt. Für die Analysen, die Sie da präsentiert haben, müssen sie eigentlich die gesamte Symptomatik ausgewertet haben. Das wird Herr Leverkus Ihnen bestätigen können. Sie können solche Analysen nicht zeigen, wenn Sie nicht die Symptomatik ausgewertet haben. Sie machen auch im Dossier Angaben. Sie sagen zum Beispiel, es gibt signifikante Unterschiede für die Symptome, zum Beispiel Atemnot, Schmerzen. Sie können diese Aussage nicht machen, wenn Sie nicht die gesamte Symptomatik ausgewertet haben. Dann ist es für mich unklar, warum Sie diese Symptome nicht im Dossier so darlegen, dass wir sie bewerten können; denn dann wäre es ohne Weiteres möglich gewesen, den Einfluss Ihres Präparats auf patientenrelevante Endpunkte schon im Dossier abschließend zu beurteilen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eichhorn.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer): Ich möchte etwas klarstellen, bevor wir in die Details gehen. Die Grundlage für die bedingte Zulassung, Frau Wieseler, waren einarmige Studien und ein historischer Vergleich. Die sind der Kernbestandteil unseres Dossiers gewesen. Der Topline Study Report diente – genauso wie für die europäische Zulassungsbehörde – lediglich zum Abchecken, ob die Ergebnisse entsprechend Sicherheit aufweisen, sodass man ein bedingtes Approval geben kann. Die volle Zulassung und der endgültige vorläufige Studienbericht lagen zum Zeitpunkt der Abgabe noch nicht vor. Wir haben erst Ende Februar bei der europäischen Zulassungsbehörde die volle Zulassung beantragt – Herr Leverkus kann gerne noch ergänzen.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielleicht darf ich ergänzen. Wir haben Ihnen alle Daten, die wir zur Verfügung hatten, zur Verfügung gestellt. Wir haben Ihnen auch den vollständigen Study Report, als er fertig war, zur Verfügung gestellt. Er konnte bei Ihnen leider nicht berücksichtigt werden. Wir haben jetzt nochmals weitere Analysen gefahren. Wir hoffen, dass die Fragen, die bei Ihnen aufgekommen sind, damit gelöst sind. Zum anderen haben wir Ihnen zu den Lebensqualitätsparametern, die nicht im Topline Report abgebildet waren, Analysen vorgelegt. Wir sind davon überzeugt, dass wir den Beleg für einen Zusatznutzen erbringen konnten.

Die zweite Frage, die sich daraus ergibt, ist, inwieweit PFS patientenrelevant ist. Wir sind weiterhin der Meinung, dass PFS ein patientenrelevanter Endpunkt ist. An dieser Stelle möchte ich zu meinem Kollegen Herrn Kalanovic aus der Medizin übergeben.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer): Wir haben die Diskussion bei der Axitinib-Anhörung ausführlich geführt. Wir haben heute noch mehr klinische Experten im Raum, die das auch kommentieren können. Einen Punkt verstehe ich persönlich nicht, Frau Wieseler. Vielleicht ist heute die Gelegenheit, einen Diskussionsprozess zu starten. Es ist die immer wieder von Ihnen geforderte Operationalisierung, sozusagen diese Korrelation von der Bildgebung mit den Symptomen des Patienten. Das haben Sie auch das letzte Mal mehrmals wiederholt. Mein Problem damit ist, dass die Bildgebung gerade dazu da ist, Symptome und Komplikationen zu vermeiden, zu antizipieren. Wir hatten damals das Beispiel von der Metastase in der Wirbelsäule gebracht. Wenn Sie sie messen, wenn Sie diese Symptome auf Ihrem Bogen zu korrelieren versuchen, dann ist es für den Patienten zu spät. Ganz pragmatisch gesehen – ich bitte jemand anderen, weil ich dazu schon ziemlich viel gesagt habe – : PFS ist ein etabliertes Effektmaß, auch ein notwendiges Effektmaß in der Klinik, damit wir überhaupt wissen, welche Therapie besser ist. Wie Herr Dr. Eichhorn gesagt hat: Wir haben sehr starke Hin-

weise aus den einarmigen Studien über noch nie gesehene Ansprechraten bei dieser Population gehabt, die – das muss man betonen – prognostisch nicht günstiger ist als andere Patienten, eher ungünstiger, wie neue Hinweise zeigen. Wenn man bei diesen austherapierten Patienten nach vier erfolglosen Behandlungen Ansprechraten von 60 und 70 Prozent hat, ist es nicht nur ein theoretischer, potenzieller Nutzen, den der Patient hat, sondern ein tatsächlicher Nutzen. Die Ansprechdauer waren jeweils 48 Wochen. Das ist nicht ein Effekt, den man kurz einmal sieht.

Dann hat man gesagt – das ist in der klinischen Forschung absolut etabliert –: Man macht eine randomisierte Studie, nimmt das etablierte Effektmaß progressionsfreies Überleben und vergleicht die beiden Arme miteinander. Letztlich hat sich hier das bestätigt, was man in den starken Hinweisen der einarmigen Studie gesehen hat.

Wie gesagt, zur Frage, inwiefern das PFS ein sinnvolles Effektmaß ist, würde ich gerne – ich weiß nicht, ob das in dieser Runde erlaubt ist – andere Experten um ihren Kommentar bitten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kalanovic. – Zunächst einmal Frau Wieseler mit einer weiteren Frage.

Frau Dr. Wieseler: Herr Eichhorn, Sie haben daraufhin gewiesen, dass das Präparat noch in einem Zulassungsprozess ist oder während der Nutzenbewertung auch war und dass Sie den finalen Studienbericht erst im Dezember abgeschlossen haben. Das ist für die Nutzenbewertung hier aber eigentlich nicht relevant. Wir brauchen im Prinzip nicht unbedingt den finalen Studienbericht, sondern wir brauchen abschließend ausgewertete Daten, technisch: einen SaaS-Tabellensatz – Herr Leverkus nickt. Dieser SaaS-Tabellensatz musste schon vor dem ESMO-Kongress zur Verfügung stehen, sonst hätten Sie dort Ihre Aussagen nicht machen können. Mir ist unverständlich, warum diese Ergebnisse im Detail nicht im Dossier vorliegen. Ich denke, die Auswertung zu den Symptomen hätte da vorliegen können. Damit hätte keine Notwendigkeit bestanden, auf Hilfs- oder Ersatzparameter, die die Belastung der Patienten abbilden sollen, nämlich das PFS, zurückzugreifen.

Sie haben nochmals ausgeführt, warum Sie das PFS für notwendig halten, und haben es wiederum damit begründet, dass es die Belastung der Patienten darstellt. In dieser Situation ist es aber nicht notwendig, einen Ersatzparameter zu wählen, weil die Patienten in ihrer Mehrzahl symptomatisch sind. Das mag in einer Population schwieriger sein, in der noch keine Symptome ausgeprägt sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf replizieren?

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer): Vielleicht eine kurze Antwort an Frau Wieseler. Wir haben die Daten eingereicht, die wir auch der europäischen Zulassungsbehörde zum Zeitpunkt der Zulassung zur Verfügung gestellt haben. Sowie wir weitere Daten im Konzern verfügbar hatten, haben wir sie nachgereicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das beantwortet die spitze Frage immer noch nicht, weil Frau Wieseler im Kern darauf hinaus wollte, dass sie gesagt hat: Ich kann Aussagen zum progressionsfreien Überleben nur dann treffen, wenn das mit irgendwelchen anderen Daten hinterlegt wird. Wenn Sie hier ganz klare Aussagen treffen, müssen die eigentlich mit Datensätzen hinterlegt sein, die eben nicht Gegenstand des Dossiers waren. Aber, wie gesagt, dazu kommen wir gleich. – Herr Wörmann hatte sich gemeldet. Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann Frau Wieseler schon ein Stück weit zustimmen, dass wir nicht immer davon ausgehen können, dass jede Art von progressionsfreiem Überleben ein Gewinn ist. Wir hatten das bei Vandetanib diskutiert, einem Medikament auch mit einem Paradigmenwechsel, aber eben auch mit einer gezielten Substanz, die 45 Prozent Ansprechrate hatte. Das ist zwar schlechter als die heute in Rede stehende, aber es war in diesem Bereich. Damals haben wir diskutiert, dass es uns nicht reicht, wenn der Laborwert ansteigt und dass der Progressionsmarker da war. Dasselbe war beim PSA beim Prostatakarzinom. Ich glaube, die Diskrepanz, die Sie hier erleben – Sie haben relativ vehemente Stellungnahmen zu Crizotinib von den Fachgesellschaften bekommen –, ist, dass für uns ein Lungenkarzinompatient immer ein kranker Patient ist. Für uns ist es schwierig, nur mit Labor oder Bildgebung zu diskutieren. Ein Patient mit einem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom hat immer Symptomatik und ist ein hochkranker Patient. Wenn man da Differenzen der Remissionsrate von 1 zu 3 hat, also 20 Prozent gesamt im Vergleich zu 60 Prozent, dann ist das für uns per se ein Riesengewinn, weil wir uns keinen nicht symptomatischen Lungenkarzinompatienten vorstellen könnten. Ich verstehe schon, dass es eine Brücke geben muss, dass das IQWiG das mit anderen nachvollziehen kann. Ich glaube, deswegen haben die Ärzte so vehement diskutiert. Ich weiß nicht, ob ich das direkt weitergeben darf. Wir haben zwei von den Ärzten hier, die in Deutschland am meisten behandeln. Das sind Professor Griesinger und Professor Wolf, die die Patienten intensiv betreuen. Passt es, dass die jetzt kurz sagen, wie sie das wahrnehmen? Oder wollen Sie lieber eine andere Reihenfolge?

Herr Hecken (Vorsitzender): Professor Wolf hatte sich nach Herrn Ludwig gemeldet. Ich würde sagen, wir ziehen ihn vor. Herr Professor Wolf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wolf (Onkologische Spitzenzentren): Ich möchte eine etwas allgemeine Bemerkung zu dieser Diskussion machen, zur Effektivität von Crizotinib und vor allen Dingen zur Endpunktdiskussion. Wir haben die Situation, dass wir in randomisierten Studien keinen Überlebensvorteil zeigen können. Von daher ist es naturgegeben, dass sich die Diskussion jetzt sehr auf die anderen Endpunkte verlagert, Ansprechen, patient reported outcomes, Lebensqualität, PFS. Das ist auch berechtigt. Man sieht auch, dass in allen diesen Endpunkten das Crizotinib überlegen ist. Aber es sollte darüber nicht vergessen werden, dass dieses Medikament zum ersten Mal einen Überlebensvorteil gegenüber der Chemotherapie schafft, die noch nie für eine vorher definierte Patientengruppe beobachtet wurde. Wir haben bei diesen Patienten ein medianes Überleben von 20 bis 22 Monaten. Das ist eine Verdreifachung des Überlebens. Wir haben das Problem, dass wir es mit der gängigen Systematik nicht mehr zeigen können. Ich denke, dem müssen wir letztendlich in der Beurteilung gerecht werden.

Aufgrund der Tatsache, dass wir die biologischen Grundlagen kennen, haben wir in einer Situation, in der die zugelassenen Medikamente eine Ansprechrate von unter 10 Prozent haben, jetzt ein Medikament, das eine Ansprechrate von 65 Prozent hat und daher zur schnelleren Symptomkontrolle führt und deswegen auch zu einer längeren Krankheitskontrolle, alles das deswegen, weil wir zum ersten Mal eine biologisch-rationale Therapie haben. Wir haben verstanden, was den Tumor treibt. Deswegen können wir ihn spezifisch hemmen. Was wir allerdings nicht machen können, ist – Sie müssen auch einmal in die Patientenforen gehen – : Wenn ein Patient, der diese Daten aus der vorläufigen Zulassung aus den einarmigen Studien kennt, sich bereit erklärt, an einer randomisierten Studie mitzumachen und im Chemotherapiearm das nachweislich schlechtere Medikament bekommt, einen Progress

bekommt, dann können wir ihm nicht, um den formalen Kriterien des Überlebens in der randomisierten Studie gerecht zu werden, bis zu seinem Tod das neue wirksame Medikament vorenthalten. Das würde kein Arzt machen. Das würde kein aufgeklärter Patient machen. Das würde keine Ethikkommission in Deutschland befürworten. Ich glaube, dem müssen wir einfach Rechnung tragen. Wir brauchen neue Methoden, um das Überleben nachzuweisen. Registerdaten werden in Zukunft sicher wichtiger werden, nicht weil es keinen Überlebensvorteil gibt – ich wiederhole mich jetzt; ich finde diesen Punkt so wichtig –, sondern der Überlebensvorteil und der Wirksamkeitsvorteil sind so massiv, dass man das aus ethischen Gründen nicht mehr in randomisierten Studien zeigen kann.

Ein letzter Satz. Wir haben uns selbst bemüht. Wir haben ein großes Netzwerk. Wir kriegen über dreieinhalbtausend Patienten pro Jahr auf den neuen Mutationen. Wir konnten in Zusammenarbeit mit dem epidemiologischen Krebsregister in Nordrhein-Westfalen Todeszeitpunkte bestimmen. Das sind ganz aktuelle Daten. Ich habe das in dem Dossier auch niedergelegt. Wir haben eine Gruppe von ALK-positiven Patienten in unserem Netzwerk, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, bevor wir das Crizotinib zur Verfügung gestellt bekommen haben. Die haben ein medianes Überleben von acht Monaten gehabt. Wir haben die genetisch gleiche Patientengruppe, ALK-positiv, die das Crizotinib und Chemotherapie im Laufe ihrer Krankheit bekommen haben. Die haben ein medianes Überleben von 22 Monaten. Das sind Daten, die identisch mit dem sind, was wir aus randomisierten Studien kennen und die eindeutig zeigen, dass das kein prognostischer, sondern ein prädiktiver Marker ist. Deswegen ist es aus klinischer Sicht, aus Patientensicht völlig unverständlich – wenn ich das als allerletzten Satz sagen darf –, wie man einen massiven Zusatznutzen in einer wirklich neuen Dimension für diese Patienten in Frage stellen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wolf. – Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne vier ganz kurze Punkte ansprechen und dann an Herrn Spehn übergeben, der auf einige konkrete Punkte eingehen möchte, die uns am Herzen liegen.

Zunächst möchte ich das aufgreifen, was Herr Hecken eingangs gesagt hat. Wir wissen heute, dass wir es in der Onkologie vorwiegend mit accelerated oder conditional marketing authorisation zu tun haben und auch in Zukunft zu tun haben werden. Das zeigen alle Daten der Zulassungsbehörden sowohl in Europa als auch in Amerika. Das heißt, es ist eine Schwierigkeit, wie man mit derartigen Wirkstoffen, die aufgrund einer vorläufigen Zulassung auf den Markt kommen, an die gewisse Bedingungen geknüpft sind, umgeht. Diese Schwierigkeit – das sage ich offen – haben auch die sieben Experten, die sich in der AkdÄ – alles klinisch tätige Onkologen – mit der Stellungnahme beschäftigt haben, gespürt und haben durchaus unterschiedliche Einschätzungen gegeben, die auch zu einer zumindest teilweise relativ weichen Formulierung unserer Stellungnahme geführt haben.

Ich möchte nur noch einmal daran erinnern, dass Zulassungen mit Auflagen schon seit vielen Jahren existieren und dass wir in den letzten Jahren gelernt haben, dass die Auflagen teilweise nicht rechtzeitig in einem Zeitraum, wie es die EMA oder die FDA fordern, erfüllt werden. Deswegen ist es extrem wichtig, dass man sich auch im G-BA mit dieser Situation beschäftigt und Gedanken macht, wie man solche Wirkstoffe behandelt und wie man sie

möglicherweise hinsichtlich der Entscheidung oder des Beschlusses befristet. – Das eingangs dazu.

Außerdem kann ich Ihnen sagen, nachdem letzte Woche die EMA in London getagt hat: Es wird immer mehr dieser gestuften Zulassungen geben, gerade bei Wirkstoffen – jetzt komme ich zu meinem zweiten Punkt –, die endlich einmal – so sage ich – zum Zeitpunkt der Zulassung einen einigermaßen validierten Biomarker haben, wo wir in der Lage sind, aus einer Gruppe von Patienten den kleinen Prozentsatz der Patienten zu identifizieren, die möglicherweise in Zukunft von diesem Wirkstoff definitiv profitieren werden. Trotzdem glaube ich, dass es schwierig sein wird, allein – so wie jetzt die Argumentation war – aufgrund der Phase-I-, Phase-II-Studien, die im Rahmen der Zulassung herangezogen wurden, eine endgültige Aussage zum Nutzen und insbesondere zu den Schäden dieses Wirkstoffes zu machen.

Von daher kann ich prinzipiell die Herangehensweise des IQWiG nachvollziehen. Allerdings fällt es mir vor dem Hintergrund der doch sehr überzeugenden Daten aus den Phase-I-, Phase-II-Studien als Kliniker schwer, diesen Zusatznutzen derzeit nicht zu akzeptieren und zu sehen. Das wird sicherlich noch weiter diskutiert werden.

Ein Problem, das ich sehe und das Herr Spehn gleich ansprechen wird, ist, dass wir relativ wenig Daten zum natürlichen Verlauf dieser Untergruppe haben, egal ob unbehandelt oder mit klassischem platinbasierten Protokoll. Das heißt, wir wissen eigentlich sehr wenig: Wie verhält sich diese Gruppe, wenn sie nicht mit Crizotinib behandelt wird? Dazu gibt es wenig Daten.

Zu den Endpunkten. Es ist sonnenklar, dass in einer solchen Situation einer Phase-III-Studie mit einem Crossover von über 60 Prozent – was aus ethischen Gründen unvermeidbar ist – das PFS als ein Surrogatparameter akzeptiert werden muss. Trotzdem ist genauso sonnenklar, dass das PFS in dieser Situation kein validierter Surrogatendpunkt ist. Dazu gibt es ausreichend Untersuchungen. Ob es unter der Behandlung mit einer stratifizierenden Therapie möglicherweise ein validierter Surrogatendpunkt wird, wird die Zukunft zeigen. Ich sehe, wie Frau Wieseler es gesagt hat, sehr positiv, dass man zumindest einige Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und auch einige Daten zu den patient reported outcomes bekommen hat, sodass wir – das kann man als Kliniker aus dem PFS oder aus den Ansprechraten ablesen – davon ausgehen müssen, dass die Symptome durch diesen Wirkstoff letztlich besser behandelt werden können als durch die bisherige Standardtherapie platinbasierter Protokolle oder die Best Supportive Care. Das ist, glaube ich, bei aller Unvollständigkeit dieser Daten ziemlich klar.

Somit muss man vor diesem Hintergrund sagen – wir haben es in unserer Stellungnahme auch so formuliert – : Rein formal können wir der Einschätzung des IQWiG folgen, allerdings glauben wir aufgrund der Phase-I-, Phase-II-Daten, aufgrund der wirklich neuen Herangehensweise, biomarkerbasiert, dass für eine kleine Untergruppe mit sehr überzeugenden Ansprechraten, mit überzeugendem progressionsfreien Überleben in Zukunft – ich weiß, dass das jetzt nicht verfahrenordnungsgemäß ist, aber ich sage es trotzdem – ein Zusatznutzen existieren wird. Ich würde mir sehr wünschen, dass die für das erste Quartal 2013 angekündigte Auswertung der Phase III mit allen Daten so schnell wie möglich dem IQWiG zur Verfügung steht, damit man diese Dinge auswerten kann. Ganz kann ich diese teilweise Geheimhaltung des Herstellers nicht verstehen. Auf der einen Seite werden auf einem weltweit führenden Krebskongress Daten zur Lebensqualität gezeigt, und gleichzeitig finden sich im

Dossier wieder Angaben, die nur teilweise das widerspiegeln, was die onkologische Community schon sehr viel früher wissen sollte.

Ich würde gerne zu einigen ganz konkreten Punkten an Herrn Spehn weitergeben.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In der Diskussion in der Arbeitsgruppe war es in der Tat nicht einfach. Es ging viel hin und her, gerade bei der Bewertung von PFS und der Remissionsrate.

Zu den allgemeinen Aspekten. Es ist ein neues Prinzip. Es ist ein kleiner Anteil von Patienten, der maximal bei 4 bis 5 Prozent liegt, vielleicht sogar noch einen Tick niedriger. Die Auswahl erfolgt nach einem Biomarker. Die Patienten sind andere als die, die wir üblicherweise mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom behandeln. Die Patienten sind jünger, es sind überwiegend Nichtraucher, es sind zu 95 Prozent Adenokarzinome. Die Prognosezahlen, die Sie und Professor Wolf gezeigt haben, acht bis zwölf Monate Überlebenszeit, gelten für die Gesamtzahl der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium. Außerdem haben wir das Problem, dass es praktisch keine belastbaren historischen Kontrollgruppen für Patienten mit ALK-Mutations-Nachweis ohne Crizotinib-Therapie gibt. Professor Wolf hat Daten eines Registers zitiert, das ich noch nicht kannte – ich weiß nicht, ob es publiziert ist; aber es wäre interessant –: acht Monate. Das Einzige, das wir gefunden haben, ist eine Arbeit von Shaw aus dem Jahre 2009, vor Crizotinib. Da wurde ebenfalls eine selektionierte Gruppe – junge Patienten, überwiegend Adenokarzinome, Nichtraucher – untersucht, einmal EGFR-Mutationen und ALK-mutierte. Da ist die Kurve leider nicht sehr weit geführt, nur bis 24 Monate Überlebenszeit für die ALK-positiven, nur Chemotherapie, nicht Crizotinib; vorher war das. Da liegt das bei 20 bis 24 Monaten. Da muss man die Kurve von Hand auswerten. Das heißt, das sind ganz andere Daten. Das bedeutet, wir müssen diese Kontrollgruppe noch genauer definieren. Nochmals: Das sind junge Patienten um die 50. Das ist nicht das Gesamtkollektiv, für die diese acht bis zehn oder zwölf Monate gelten. – Das ist ein Problem.

Das Zweite ist, dass wir uns wünschen würden – das ist in den sekundären Endpunkten, die bei clinical trials hinterlegt sind, drin –, dass die Methodik zur Auswahl validiert wird. Es gibt verschiedene Methoden. Es gibt Immunhistochemie, es gibt die RT-PCR, und es gibt die im Augenblick validierte und standardisierte FISH-Methode. Wir wüssten schon gerne, ob die Methodik eine prädiktive Potenz hat, sprich: dass man den Anteil der Patienten, die auf dieses Medikament ansprechen, noch weiter eingrenzen kann und in diesem Kollektiv eine noch höhere Wirksamkeit erzielt und den anderen Patienten, die nicht ansprechen würden, dieses Medikament nicht gibt und ersparen kann.

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist, glaube ich, nicht strittig: bei gleichem AZ Docetaxel oder Pemetrexed, bei schlechtem AZ Best Supportive Care. Das ist klar.

Zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Das progressionsfreie Überleben haben wir ein Stück weniger bewertet. 7,7 Monate sind, auch wenn man es mit dem vergleicht, was mit Erlotinib und Gefitinib bei den EGFR-Mutierten gilt, ein Stück weniger. Die Ursache scheint zu sein, dass es früher zur Ausbildung von Resistenzen kommt als bei EGF-Rezeptor-Antagonisten. Auf der anderen Seite ist die Remissionsrate sehr hoch, ungewöhnlich hoch, höher als all das, was bis jetzt bei dieser Patientengruppe beobachtet wurde, mit über 60 Prozent konsistent in den Studien. Dies korrespondiert eben auch zu der besseren Symptomkontrolle. Das war für uns in der Arbeitsgruppe der entscheidende Punkt.

Daraus resultiert eine um gut vier Monate längere symptomprogressionsfreie Zeit, verglichen mit der Chemotherapie. Das ist für uns das bemerkenswerteste Resultat gewesen. Die Toxizität ist bei den schweren Nebenwirkungen, Grad 3 und 4, formal zahlenmäßig gleich. Uns fiel aber schon auf, dass die gravierenderen Nebenwirkungen, also nicht Neutropenie oder Leukozytopenie, Lebertoxizität mit 16 zu 2 Prozent, Synkopen, Lungenembolien, bei Crizotinib durchweg ein Stück höher waren.

Eine Sache fiel auf; Frage an Pfizer: Ein sekundärer Endpunkt war die QT-Zeit-Verlängerung. Das ist auf dem ESMO bei den sekundären Endpunkten gar nicht erschienen. Es waren immerhin 4 Prozent mit einer QT-Zeit-Verlängerung. Ein Todesfall durch Arrhythmie, der möglicherweise dahin geht. Zu diesem doch präspezifizierten Endpunkt wären baldige Daten gut.

Zusammenfassend das, was Professor Ludwig gesagt hat: Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse und bei der Methodik sehen wir den Zusatznutzen noch nicht als belegt an. Aber aufgrund der hohen Remissionsrate, die bisher nicht da war, und der korrespondierenden Besserung der Symptome erwarten wir, dass bei kompletter Auswertung der Studie etwas herauskommt. Es gibt keine überzeugende Alternative für diese Patientengruppe. Es gibt eine hohe klinische Aktivität. Eine Begrenzung sehen wir allerdings in der frühen Entwicklung von Resistenzen, die die Remissionsdauer relativ kurz machen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Spehn. Sie haben das nochmals auf den Punkt gebracht, was Herr Ludwig schon angesprochen hatte. Heute geben die Fakten, wie sie auf dem Tisch liegen, formal eine positive Bewertung noch nicht her. Sie sind sich aber relativ sicher, dass, wenn die Studien vorliegen, der Zusatznutzen da ist. Das führt uns natürlich in ein Dilemma. Das will ich an dieser Stelle nur kurz in Erinnerung rufen. Herr Professor Griesinger, Sie wollten auf Herrn Spehn replizieren. Sie haben an verschiedenen Stellen sehr auffällig den Kopf geschüttelt.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Sie haben das schon richtig wahrgenommen. – Ich würde zum einen gern etwas sagen zur prognostischen Abschätzung von EML4-ALK oder von ALK-rearrangierten Patienten. Sie haben gerade die EGF-Rezeptor-mutierten Patienten als andere molekulardefinierte Gruppe genannt. Hier ist es ganz klar so, dass die EGF-Rezeptor-Mutation oder die aktivierende EGF-Rezeptor-Mutation – um es genauer zu sagen – kein prognostisch günstiger Faktor ist, der unabhängig von der Therapie ist. Es ist aber bei den ALK-positiven Patienten relativ klar belegt, dass dem nicht so ist. Die Prognose von ALK-positiven Patienten ist genauso ungünstig wie die Prognose von Wildtyp-Patienten. Es gibt relativ wenige, aber doch sehr gut analysierte retrospektive Daten; Sie sind darauf eingegangen. Cross-3-Vergleiche bei retrospektiven Daten sind extrem schwierig. Mein Punkt ist – ich denke, das sollte man nicht vermischen –, dass Wildtyp-Patienten, auch wenn sie Nichtraucher sind, eine günstigere Prognose haben, weil diese Patienten weniger Komorbiditäten haben, einen besseren PFS usw., sie sind besser therapierbar. Diese Patienten haben eine günstigere Prognose als Wildtyp-Patienten, die geraucht haben. Das ist überhaupt keine Frage. Wenn man diese nicht rauchenden Wildtyp-Patienten mit ALK-positiven Patienten vergleicht, dann laufen die exakt gleich. Das heißt, man kann immer wieder sagen, es wiederholt sich immer wieder: ALK ist ein ungünstiger prognostischer Faktor. Die einzige Möglichkeit, ALK-positiven Patienten die Prognose zu verbessern, ist eine Exposition zu Crizotinib. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf den Beitrag von Herrn Wolf zurückkommen, um zu verhindern, dass ein Missverständnis entsteht. Wir kritisieren überhaupt nicht, dass wir in dem Overall Survival keinen Unterschied sehen können. Wir verlangen nicht etwa, dass auf das Crossover verzichtet wird. Das ist nicht unser Kritikpunkt an diesem Dossier. Wir denken auch, dass wir primär das Overall Survival für die Bewertung nicht heranziehen können, um den Vorteil zu zeigen. Was wir kritisieren, ist, dass für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik bereits vorhandene Daten in dem Dossier nicht vorliegen und wir die deshalb nicht in die Bewertung einbeziehen können. Sie haben vermehrt darauf hingewiesen, dass Sie alles vorgelegt haben, was Ihnen zur Verfügung steht. Ich kann die Datenflüsse in Ihrem Konzern nicht beurteilen. Ich muss sagen: In dem Moment, wo Sie so etwas präsentieren, liegen die Daten bei Pfizer vor. Dann würde ich sie in dem Dossier erwarten.

Herr Leverkus (Pfizer): Frau Wieseler, wir haben im letzten Moment versucht, den Topline Report in das Dossier einzuarbeiten. Die Daten, die wir Ihnen zur Verfügung gestellt haben, waren die Daten, die auch den Zulassungsbehörden zur Verfügung gestellt worden sind. Wir haben, als der vollständige Clinical Study Report durch die Qualitätssicherung gegangen ist, ihn dem G-BA zur Verfügung gestellt. Sobald diese Daten vorhanden waren, haben wir sie Ihnen zur Verfügung gestellt. Wir haben den vollständigen Clinical Study Report zu der Stellungnahme hinzugefügt. Mehr als diese Transparenz können wir nicht liefern.

Zweitens haben wir in dieser Stellungnahme die Fragen, die Sie berechtigterweise gestellt haben, weil Ihnen der vollständige Clinical Study Report im Dossier nicht vorlag, zu beantworten versucht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Leverkus. – Es hat sich Herr Professor Dr. Witt von der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft gemeldet. Herr Witt, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Witt (POA): Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Vielleicht, um den Bogen größer zu machen: Wir haben ein Molekül beziehungsweise Medikament, das bessere Remissionen macht, längeres progressionsfreies Überleben und auch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hat. Das ist die Deutungshoheit der Ärzte dabei. Insofern ist jetzt die Frage, wie unsere Haltung im Zusammenhang – wie Herr Professor Wolf es dargestellt hat – mit den Patienten und deren Schnittstelle ist. Wir würden uns freuen, wenn wir damit überzeugen könnten, dass wir durch unsere Deutungshoheit einen Zusatznutzen hätten, bei allen Kritikpunkten, die hier angesprochen worden sind. Insofern wäre das mein Statement. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Dr. Faber, bitte.

Frau Dr. Faber: Es gab für mich ein Unverständnis, welche Daten geliefert worden sind und welche nicht. Vielleicht könnten Sie das für mich verständlich wiederholen. Frau Wieseler hat kritisiert, dass Sie auf dem Kongress Daten vorgestellt hätten – das heißt, dass Sie diese Daten auch haben –, die aber dem IQWiG nicht zur Verfügung gestellt wurden. Deshalb würde mich eine konkrete Antwort auf diese Frage interessieren.

Herr Leverkus (Pfizer): Wir haben dem IQWiG die Daten, die auf dem Kongress vorgestellt worden sind, zur Verfügung gestellt. Frau Wieseler wollte zu diesem Zeitpunkt noch die technischen Ausdrucke dieser Daten haben, den Hintergrund. Die Slides, die Informationen, haben wir dem IQWiG zur Verfügung gestellt. Wir haben die Daten, die auf dem Kongress gezeigt worden sind, unmittelbar zur Verfügung gestellt, und wir haben die Daten, die wir der Zulassungsbehörde zur Verfügung gestellt haben, auch zur Verfügung gestellt. Als der ausführliche Report über die klinischen Studien mit vielen Details, mit technischen Sachen durch die Qualitätskontrolle gegangen ist, haben wir dem IQWiG das auch zur Verfügung gestellt. Er ist mit der Begründung nicht akzeptiert worden, dass das Verfahren schon zu weit fortgeschritten war. – Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage beantwortet.

Frau Dr. Faber: So ganz nicht. Für mich als ZuhörerIn gibt es einen Disput zwischen den Daten, die das IQWiG gebraucht hätte und nicht hat, die Sie aber geliefert haben. Vielleicht versteht das IQWiG Ihre Antwort. Die stecken tiefer in der Materie drin. Ich habe es nicht so richtig verstanden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Deshalb hat sich Frau Wieseler jetzt auch gemeldet.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht kann ich nochmals versuchen, das zu erläutern. Herr Leverkus, es ist richtig, Sie haben uns die Slides von dem ESMO-Kongress zur Verfügung gestellt. Auf diesen Slides haben Sie einen Effekt dargestellt, aber nicht die gesamte Auswertung, die Sie gemacht haben, um diesen Effekt zeigen zu können. Um diesen Effekt bewerten zu können, hätten wir aber die gesamte Auswertung gebraucht. Diese Auswertung liegt in Ihrem Haus vor. Sonst hätten Sie den Effekt auf den Slides nicht zeigen können. Wir hätten gern diese gesamte Auswertung gesehen, weil wir sonst diese Daten nicht bewerten können. Das ist unabhängig davon, ob Sie das bei den Zulassungsbehörden eingereicht haben, ob Sie das in einen Studienbericht eingearbeitet haben. Wir hätten diese Auswertung auf Basis eines SaaS-Tabellensatzes – den Sie haben müssen, sonst können Sie diese Slides nicht machen – bewerten können. Sie hätten die Auswertung – so verstehe ich auch die Dossieranforderungen, das ist genau spezifiziert, welche Daten da sein müssen, damit das ganze bewertbar wird – aus meiner Sicht in dem Dossier zeigen können.

Herr Leverkus (Pfizer): Die Daten liegen Ihnen doch jetzt vor, Frau Wieseler.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es antwortet jetzt Herr Leverkus. Bitte schön, Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Frau Wieseler, dass wir Ihnen diese Daten nicht eingereicht haben, liegt an dem Conditional-Verfahren. Wir haben Ihnen diese Daten aber nachgereicht, und die Daten liegen Ihnen jetzt vor.

Frau Dr. Wieseler: Sie lagen uns für die Bewertung des Dossiers nicht vor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie liegen jetzt vor; bei der Dossierbewertung lagen sie noch nicht vor. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Wurden die Daten zur Morbidität mit Lebensqualitätsbögen erhoben, den QLQ-C30, oder wurden sie separat erhoben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kalanovic.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer): Wenn Sie die Frage ganz kurz wiederholen könnten, wäre das nett.

Frau Dr. Grell: Nach dem Dossier ist es so, als wenn die Morbiditätsdaten mit Hilfe von Lebensqualitätsdatennmessungen erhoben wurden. Es gibt nur QLQ-C30 und QLQ-LC13. Es sind quasi identische Instrumente, die die Morbidität und auch die Lebensqualität abbilden. Verstehe ich das richtig?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Die Lebensqualität und die Morbidität wurden erhoben – das sagten Sie schon richtig – mittels der QLQ-C30-Fragebögen der EORTC. Das ist ein allgemeiner Fragebogen, der auf verschiedene Tumorerkrankungen anwendbar ist und der bestimmte Bereiche wie Zurechtkommen im alltäglichen Leben, soziales Leben, körperliche Aktivität usw. sowie ein paar für viele Tumorerkrankungen typische Symptome und teilweise auch Nebenwirkungen abdeckt. Das Modul LC13 ist ein lungenkrebspezifisches Modul, in dem die häufigsten beim Lungenkarzinom vorkommenden Symptome und teilweise auch Nebenwirkungen aus bekannten Chemotherapien überprüft werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (Onkologische Spitzenzentren): Ein Kommentar zu Frau Wieseler, weil sie mich direkt angesprochen hatte. Es fällt mir sehr schwer, das aus der klinischen Perspektive zu verstehen, wenn Sie sagen, Sie zweifeln gar nicht daran, dass die Patienten länger leben, und wir uns alle einig waren, dass die Patienten dreimal so lange leben. Herr Griesinger hat das sehr schön ausgeführt. Alle Daten, die es dazu gibt, sind nicht prognostisch, sondern prädiktiv. Ich habe eigene Daten vorgebracht.

Um auf die Frage von Herrn Spehn zu antworten: Die sind zur Veröffentlichung eingereicht. Jetzt können wir wegen der Systematik des IQWiG, weil man es nicht mehr in randomisierten Studien zeigen kann, diesen ohne jede Frage extrem patientenrelevanten Endpunkt, nämlich dass die Patienten dreimal so lange leben, nicht mehr in die Beurteilung einfließen lassen. Das ist etwas, was mir sehr schwer fällt. Aufgrund einer solchen Systematik wäre das wirksamste Medikament in der Onkologie, das Glivec, überhaupt nie zugelassen worden. Man hat erst Jahre nach der Zulassung in den Krebsstatistiken gesehen, dass sich das Überleben massiv ändert.

Ich weiß, dass ich ein bisschen penetrant bin, weil ich jetzt permanent außerhalb der Systematik des IQWiG argumentiere. Man muss es einmal sagen: Das ist die neue Situation, die wir mit der personalisierten Medizin haben. Wir haben so große Effektivitätsunterschiede, dass wir nach der Systematik des IQWiG bei den besten Medikamenten in Zukunft keine Überlebensdaten in randomisierten Studien haben werden. Ich denke, das muss in die Beurteilung einfließen. Jeder Patient will länger leben, wenn er diese Diagnose hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Penetranz ist hier kein Ausschlusskriterium. Das erleben wir häufiger, Herr Professor. Wenn es dem Patienten dient, ist Penetranz sicherlich angezeigt. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir haben einen Aspekt vergessen, und angesichts des von Herrn Hecken zitierten Dilemmas möchte ich darauf zurückkommen. Herr Hecken, ich kann

allerdings wenig Optimismus verbreiten. Sie werden mit dieser schwierigen Situation zumindest in der Onkologie in Zukunft regelmäßig umgehen müssen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Deswegen will ich es auch gern sauber aufarbeiten.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir haben deswegen in unserer Stellungnahme klar formuliert, dass wir im Augenblick formal eindeutig mit der Bewertung des IQWiG übereinstimmen, dass wir aber glauben – das ist hier von einzelnen Onkologen und Pneumologen geäußert werden –, dass, wenn alle Daten, auch die Daten aus der Phase-III-Studie, verfügbar sind, ein Zusatznutzen erkennbar sein wird, dass wir sehr dafür plädieren, diese frühe Nutzenbewertung auf ein Jahr zu befristen. Das würde bedeuten, dass auch die Phase-III-Daten der EMA vorgelegt werden müssen und hoffentlich alle Daten, die das IQWiG benötigt, an das IQWiG geschickt werden. Deswegen haben wir in unserer Stellungnahme klar gesagt: formal Zustimmung, aber Befristung auf ein Jahr.

Zwei Dinge möchte ich in diesem Kreis so nicht stehen lassen. Es handelt sich nicht um eine bösartige Erkrankung, die bisher nur unbefriedigend behandelt werden kann, wo wir die Treibermutation identifiziert haben, sondern es handelt sich um eine bösartige Erkrankung mit zahlreichen Treibermutationen. Eine ist die, die mit Crizotinib attackiert wird, sicherlich eine für die Pathophysiologie sehr wichtige.

Herr Wolf, ich muss Ihnen vehement widersprechen. Crizotinib mit Imatinib zu vergleichen, ist wissenschaftlich unseriös, weil Sie eine Erkrankung mit einer einzigen Mutation haben, die Sie mit einem Medikament gezielt ausschalten. Wir reden inzwischen von Überlebensraten von 90 Prozent nach zehn Jahren. Das können Sie in keiner Weise mit etwas vergleichen, wo Sie eine Vielzahl von Mutationen haben, wo wir wissen – Herr Spehn hat das deutlich ausgeführt –, dass relativ rasch, rascher als bei anderen Tyrosinkinaseinhibitoren, Mutationen auftreten, die möglicherweise sogar die Erkrankung für andere Therapien resistent machen. Deswegen von einer Verdreifachung der Überlebensrate aufgrund persönlicher Erfahrungen zu sprechen, empfinde ich wissenschaftlich nicht für vertretbar. Herr Spehn wird das noch einmal kommentieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Ludwig. – Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Überlebensdaten hängen an der Kontrollgruppe. Nimmt man als Kontrollgruppe alle Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, dann ist das Überleben nach einer Metaanalyse in der Tat bei acht bis zwölf Monaten. Unabhängig von dem Mutationsstatus sind die Patienten, um die es hier geht, andere. Sie entsprechen nicht dem Gesamtkollektiv von Bronchialkarzinompatienten. 95 Prozent haben Adenokarzinom; die haben ohnehin eine bessere Prognose. Die Patienten sind jünger, 50 bis 52 Jahre; das zieht sich durch die Studien durch. Es sind Nichtraucher; die haben für sich sowieso eine bessere Prognose. Es gibt mehr Frauen; auch die haben eine bessere Prognose. Das hat Frau Shaw 2009 publiziert. Das sind jetzt keine unpublizierten oder eingereichten Daten. Wenn man das vergleicht, sieht man noch nicht einmal einen signifikanten Unterschied zwischen der ALK-Mutation und der EGFR-Mutation, sondern nur einen Trend im Gesamtüberleben. Dann ist in der Tat in dem publizierten Vergleich das mediane Überleben für die ALK-Mutierten bei 24 Monaten erreicht. Das ist eine sehr kurze Kurve mit einer sehr kurzen Nachbeobachtungszeit. Sie endet nämlich auch bei 25 bis 26 Monaten. Das heißt, das ist nicht gut belastbar. Aber im Umkehrschluss zu sagen, wir haben andere Daten, wonach wir

von acht bis zwölf Monaten reden, und das verdreifachen wir, das sehe ich nicht. Wir hätten gerne Daten, die das untermauern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Anmerkung an dieser Stelle, Herr Spehn, weil Sie das Argument „selection of the fittest“ schon einmal gebracht hatten. Sie haben in Ihrem ersten Wortbeitrag als Conclusio, wenn ich das für mich richtig zusammengefasst habe, gleichwohl gesagt, dass Sie trotz dieses positiv beeinflussenden „selection of the fittest“-Faktors, wie Herr Ludwig es eben auch gesagt hat, davon überzeugt sind, dass sich, wenn man belastbare und länger laufende Studien hat, im Vergleich zu normalen Patientenpopulationen, also bunt gemischten, nicht nur junge Männer – ich habe mit Freude zur Kenntnis genommen, dass man mit 52 noch in die Kategorie der Jungmänner fällt; das Kriterium Nichtraucher kann ich leider nicht erfüllen –, also auch bei einer normalen Durchmischung des Kollektives, ein Zusatznutzen belegen ließe.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Vor allem weil in der Symptomkontrolle die Crizotinib-Patienten besser profitieren. Das Gesamtüberleben wird man nicht zuverlässig einschätzen können. Aufgrund eines Vergleichs mit der Gesamtgruppe dahin zu kommen, dass das Überleben der Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom verdreifacht ist, geht nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Haas.

Frau Dr. Haas: Wir widmen uns in der Diskussion bis hierher eigentlich die ganze Zeit ausschließlich der ersten Patientengruppe, sind aber überhaupt noch nicht auf die zweite gekommen, die gegenüber Best Supportive Care steht. Wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Zulassung für die fortgeschrittene Erkrankung ist und dann auch noch sozusagen verschärfend für die vorbehandelte Krankheitssituation, dann sind wir sehr viel häufiger in der Ausgangssituation, als das jetzt im Abbild dieser Diskussion stattfindet, dass wir ein ECOG von 2 und darüber haben. Wenn das Konzept, das Sie so eindringlich darstellen, funktioniert, dann würde ich auch erwarten, dass genau an dieser Patientengruppe die rasche Symptomlinderung am allerbesten zu demonstrieren wäre. Warum haben wir hierzu nicht die entsprechenden Daten im Dossier?

Herr Hecken (Vorsitzender): Es antwortet sofort Herr Kalanovic.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer): Ich kann Ihnen da völlig zustimmen. Wir gehen davon aus, dass diese Patienten genauso profitieren. Für die EGF-Rezeptoren ist das als sogenanntes Lazarus-Phänomen beschrieben. Aus Einzelberichten – es gibt nicht so viele ALK-positive Patienten – wissen wir, dass hier in Deutschland in der Klinik schon beobachtet wurde, dass Patienten in einem sehr schlechtem Allgemeinzustand, zum Beispiel beatmungspflichtig, Crizotinib bekommen haben, nachdem die Mutation identifiziert wurde, und nach wenigen Tagen das Krankenhaus verlassen konnten. Wir sind der Überzeugung – das ist in unserer Stellungnahme ausgeführt, und das haben wir auch im Beratungsgespräch so dargelegt –, dass auch Patienten in schlechterem Allgemeinzustand von der Substanz profitieren. Es ist eine orale Substanz. In der Studie selber ist es aber so – das ist durchaus üblich –, dass man 0, 1 und 2 als ECOG-Status einbezogen hat. Deswegen kommen wir hier zu dieser Aufteilung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Haas, eine Nachfrage?

Frau Dr. Haas: Die Einzelfallberichte sind natürlich nicht von dem Wert, wie wir ihn hier brauchen. Wenn Sie sagen, hier ist ein Unterschied zwischen der von der Zulassung umfassten Population und der in der Studie umfassten Population, dann wäre das zum Beispiel ein Bereich, für den unbedingt Daten erforderlich sind. Denn es ist nicht selten, dass Patienten in einer Verfassung zur Therapieentscheidung kommen, wo nur dann die ganze Sache Sinn macht, wenn sie dadurch zum Beispiel den ECOG verbessern können.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer): Selten ist die Erkrankung insgesamt. Es ist extrem schwierig, die Studie an sich durchzuführen. Das muss man ganz klar sagen. Es sind 5 Prozent der Patienten. Es ist eine sehr aufwendige Studie gewesen. Patienten mit ECOG 3 oder 4 machen nach unseren Recherchen – es gibt nur Schätzungen – maximal 20 Prozent aus. Wenn Sie die 5 Prozent der Lungenpatienten nehmen und davon noch die, die für eine Studie in Frage kommen, und davon 20 Prozent, dann wird es schwierig. Es ist nicht so einfach, diese Daten zu erheben. Deshalb muss man oft im Analogieschluss – das hat auch die Zulassungsbehörde gemacht – davon ausgehen, dass auch die im schlechteren Zustand davon profitieren können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Haas direkt dazu.

Frau Dr. Haas: Ich glaube, die Frage, die ich gestellt habe, fokussiert sich im Alltag auf die Gruppe 2, vielleicht auch einige Patienten der Gruppe 3; 4 wird eher die Ausnahme sein. Aber Sie selbst haben auf die rasche Symptomlinderung hingewiesen. Das war der Anlass, danach ein bisschen genauer zu fragen.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer): Dann habe ich Ihre Frage falsch verstanden. 2 ist in der Studie enthalten und hat genau den gleichen Vorteil wie die 0 und 1.

Frau Dr. Haas: 3 und 4 waren nicht enthalten. So habe ich Sie vorhin verstanden.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer): Genau.

Frau Dr. Haas: Aber es ist von der Zulassung umfasst. Wenn Sie mit rascher Symptomlinderung argumentieren, dann kann man da etwas erwarten.

Herr Dr. Kalanovic (Pfizer): Genau. Das erwarten wir auch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Herr Wolf, um einem Missverständnis vorzubeugen: Wir wissen nicht, ob das Überleben verlängert wird. Das ist im Moment nicht zuverlässig abzuschätzen. Ich denke, Herr Spehn hat die entsprechende Argumentation vorgetragen. Das ist nicht der Grund, warum wir hier sagen, wir können keinen Zusatznutzen feststellen. Das ist nicht unser primärer Kritikpunkt an dem Dossier, weil wir die Situation, die dazu führt, nachvollziehen können. Unser primärer Kritikpunkt ist, dass uns der Zusatznutzen in den anderen Endpunkten nicht nachgewiesen wurde, potenziell allein deshalb, weil uns die Daten nicht vollständig vorlagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (Onkologische Spitzenzentren): Ich wollte kurz auf Herrn Ludwig antworten, der mir wissenschaftliche Unseriosität vorgeworfen hat. Ich werde trotzdem höflich

und sachlich antworten. Ich glaube, bei den 65 Prozent der Patienten, die eine Remission haben, besteht kein Zweifel, dass das aberrante ALK die Treibermutation ist. Sonst hätten sie keine Remission. Ich denke, darüber herrscht in der Fachwelt Konsens. Ich kann die entsprechende Publikation gern zur Verfügung stellen. Es ist kein Widerspruch zu diesem Prinzip, dass die Situation bezüglich der Resistenzentwicklung bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom sehr viel komplizierter und ungünstiger ist. Aber das ist ein anderes Arbeitsgebiet, das wir im Moment auch angehen.

Frau Wieseler, nochmals zu Ihnen. Das habe ich verstanden. Ich will mich nicht wiederholen, weil Herr Griesinger das schon sehr schön ausgeführt hat: Mich irritiert einfach, dass, wenn wir – auch in Übereinstimmung mit der internationalen Fachwelt – das Verständnis haben, dass ALK im Gegensatz zur EGF-Rezeptor-Mutation kein prognostischer Marker ist – da gibt es die Daten von Shaw; ich habe eigene Daten zitiert; es gibt viele Abhandlungen darüber –, sondern ein prädiktiver Faktor, das nicht in die Bewertung eingeht. Denn ein längeres Überleben ist ein relevanter Zusatznutzen für die Patienten, vielleicht sogar der relevanteste.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne einen Satz für das Protokoll dazu sagen, Herr Hecken. Die wissenschaftliche Unseriosität, Herr Wolf, bezog sich auf den Vergleich Imatinib/ Crizotinib. Sie sprechen von sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern. Damit erzeugen Sie den Eindruck, als ob man mit Crizotinib auch nur annähernd eine gleich gute Prognose erreichen kann wie mit Imatinib. Dass es nicht eine Treibermutation, sondern viele gibt, ist, glaube ich, durch die guten Untersuchungen der nationalen Konsortien unbestreitbar. Eine Mutation, die nach sechs oder sieben Monaten mit Resistenzen aufwartet, ist eine wichtige Mutation, die durch andere wichtige Mutationen ersetzt wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. In der Tat hatten Sie Ihren Vorwurf auf exakt diesen Vergleich gestützt. Das kann ich an dieser Stelle unterstützen. Wir werden das wörtlich im Protokoll nachlesen können. – Jetzt hat Frau Dr. Grell das Wort.

Frau Dr. Grell: Ich habe eine ganz einfache Frage. Mir ist etwas in der Stellungnahme aus dem klinischen Bereich aufgefallen, und ich habe es nirgendwo gefunden: Wie viele Komplettremissionen gab es in der 1007-Studie?

Dann hätte ich noch eine Frage zur Auswertung der Nebenwirkungen. Aber vielleicht beantworten Sie zuerst meine erste Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Es gab eine Komplettremission.

Frau Dr. Grell: Die zweite Frage bezieht sich auf Ihre Auswertung der Nebenwirkungen. Sie haben sie nach Inzidenz aufgeschlüsselt, also über die Zeit hinweg. Ich stelle mir die Frage, ob diese Art der Auswertung bei den sehr unterschiedlich langen Verläufen in der Kontrollgruppe – da kann man eigentlich nur bis zum Crossover gehen – und der Crizotinib-Gruppe eigentlich das angemessene Verfahren war. In den Stellungnahmen hat jemand angemerkt, dass die Auswertung der Nebenwirkungen vielleicht bis zum Zeitpunkt des Crossover begrenzt werden sollte. Das fand ich einen guten Vorschlag. Würden Sie dazu bitte nochmals Stellung nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus, bitte.

Herr Leverkus (Pfizer): Wir haben in der Stellungnahme die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigt. Nach dem epidemiologischen Verfahren, das auch die Personenjahre, die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume berücksichtigt, haben wir darauf standardisiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Das würde aber voraussetzen, dass wir gleiche Ereigniszeiten über die Zeit haben. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass wir am meisten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie haben. Oder?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): In der Analyse sehen Sie im Prinzip auch, dass Ereignisse, die relativ früh auftreten, noch immer ein Signal bleiben. Aus der Beobachtungszeitgruppe werden sie herausgezogen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das eine akzeptable oder verständliche Antwort, Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Verständlich, aber aus meiner Sicht nicht akzeptabel.

Herr Hecken (Vorsitzender): Deshalb habe ich auch entsprechend differenziert. Aber das ist etwas anderes. – Frau Wieseler, Sie hatten dazu noch eine fachliche Frage, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Leverkus, die Personenjahre, die Sie angeben, sind abhängig vom Ereignis. Sie haben nicht die Zahl der Ereignisse über die Gesamtpersonenjahre unter der Behandlung dargestellt, vielmehr sind sie abhängig vom Ereignis. Können sie kurz erläutern, wie Sie das errechnet haben?

Herr Leverkus (Pfizer): Ich weiß nicht, ob ich das in vollständiger Tiefe machen kann. Ich würde Ihnen die Formel und die Publikation gerne zur Verfügung stellen. Man hat für jeden Patienten die Gesamtbeobachtungszeit berücksichtigt, und man hat im Zähler die Anzahl der Events.

Frau Dr. Wieseler: Das heißt, das ist ausschließlich auf die Patienten bezogen, die das Ereignis hatten, und nicht auf die Gesamtpopulation?

Herr Leverkus (Pfizer): Nein, auch auf die, die es nicht hatten.

Frau Dr. Wieseler: Dann verstehe ich nicht, warum die Personenjahre vom Event abhängig sind. Dann würde ich erwarten, dass ich für die Gesamtpopulation immer die gleichen Personenjahre habe.

Herr Leverkus (Pfizer): Nicht immer. Sie müssen im Prinzip im Nenner für die Patienten, bei denen das Ereignis eintritt, nur die Zeit bis zum Ereignis zählen. Wenn Sie zwei oder drei unterschiedliche Ereignisse haben, mag ein Patient dieses Ereignis nach drei Tagen be-

kommen. Das heißt, seine Beobachtungszeit ist im Nenner drei Tage. Wenn er das Ereignis gar nicht bekommt, ist es die Beobachtungszeit. Das erklärt die Unterschiede.

Frau Dr. Wieseler: Danke.

Herr Leverkus (Pfizer): Gern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir noch Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe drei kurze Punkte. Ich habe hier zehn Anhörungen in der Onkologie mitgemacht. Ich glaube auch nicht, dass wir Imatinib vor uns haben. Das hat eine Ansprechrate von 95 Prozent. Aber von allen, die wir seit Januar 2012 diskutiert haben, ist es das mit der höchsten Ansprechrate. 65 Prozent haben wir noch nicht gehabt, auch nicht in den anderen Daten.

Ich finde den Vorschlag von Herrn Ludwig sehr attraktiv, dass Sie einen Weg finden, dass die fehlenden Daten, gerade was die Lebensqualität angeht, präsentiert werden. Ich habe den Vortrag damals in Wien zu den Lebensqualitätsdaten gehört. Das sind überzeugende Daten. Ich finde es frustrierend, dass das nicht eingehen kann. Ich will keine Schuldzuweisung machen, an wem es gelegen hat. Es ist aber ausgesprochen unerfreulich, dass das in der Kommunikation der Hauptbeteiligten nicht geklappt hat.

Der dritte Punkt dazu ist: Sie haben eine Arztdiskussion mitbekommen. Das ist wahrscheinlich nicht vermeidbar. Ärzte sind genauso unterschiedlich wie in Ihren Kreisen auch. Deswegen müssen die Erfahrungen von unterschiedlichen Ärzten nicht identisch sein; es gibt immer den persönlichen Hintergrund. Übrig bleiben sollte trotzdem, dass die, die die Patienten mit diesem Medikament behandeln, sich extrem dafür engagieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Mir ist nach der Verfahrensordnung untersagt, innerhalb der Anhörung Bewertungen abzugeben. Aber was ich mir wünsche, Professor Wörmann, ist, dass Arzterfahrungen und Prognosen, die Ärzte untereinander teilweise differenzierend abgeben, nicht so weit divergieren wie die Betrachtungen, die Juristen, also mein Berufsstand, abgeben. Das wäre nämlich wirklich ein fatales Signal für die Patientenbehandlung in der Bundesrepublik Deutschland. Bei Ihnen unterstelle ich bei aller Unterschiedlichkeit immer ein etwas näher an der Evidenz liegendes Maß an Gleichförmigkeit.

(Herr Prof. Wörmann (DGHO): Wir wissen das sehr zu schätzen!)

Das war ein eher scherzhafter Einwand. Wenn ich etwas Anständiges hätte lernen wollen, hätte ich auch Medizin studiert. Aber in Ermangelung eines guten Abiturs musste die Jurisprudenz herhalten. Faktum ist, dass Sie, Herr Professor Wörmann, hier noch einmal herausgestellt haben, dass Sie aus dem, was Sie an Erfahrungen in den Anhörungen gewonnen haben, davon ausgehen, dass hier im Vergleich zu anderen Wirkstoffen mit außergewöhnlichen Ergebnissen und Resultaten zu rechnen ist, wo im Augenblick letztlich noch die Evidenz fehlt. Wie damit umzugehen ist, ist eine Bewertung, die der G-BA anzustellen hat. Das IQWiG hat sich korrekt, hat sich richtig verhalten, hat die Daten auf der Basis dessen bewertet, was zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung bei ihm vorlag. – Frau Dr. Faber, Sie hatten sich gemeldet. Bitte.

Frau Dr. Faber: Nur eine kurze Anmerkung zu Herrn Wörmann. Natürlich sind Erfahrungen, die Ärzte einbringen, sehr wichtig, auch die von Patienten. Das geschieht ja auch. Ich möch-

te aber daran erinnern, dass wir uns hier in einem Verfahren der evidenzbasierten Medizin und auch der Nutzenbewertung befinden. Da geht es nicht allein um die Erfahrungen der Ärzte. Sie fließen ein, aber es fließen auch sehr viele andere wichtige Gesichtspunkte ein, weil es sich um eine evidenzbasierte Nutzenbewertung handelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dieser Hinweis ist richtig. Das liegt sowohl dem Gesetz als auch der Verfahrensordnung und allen anderen Dingen zugrunde. Insofern ist selbstverständlich, worauf Sie hinweisen, Frau Dr. Faber. Ich glaube, Herr Wörmann weiß auch – das war, glaube ich, das Petikum, das er hier in den Raum gestellt hat –, wie man zwischenzeitlich generierte Evidenz, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung möglicherweise noch nicht vorlag, in das Verfahren einbringen kann und damit auf der Basis evidenzbasierter Verfahren, die wir gemeinhin sehr hoch schätzen und die Grundlage unseres Handelns ist, zu einem auch mit Blick auf die Patientenversorgung richtigen und vertretbaren Ergebnis kommt. Nicht mehr und nicht weniger hat Herr Wörmann zum Ausdruck gebracht, der ja doch die Bewertungsverfahren an der einen oder anderen Stelle – Herr Wörmann, Sie gestatten mir, das ich das erwähne – öffentlich und öffentlichkeitswirksam, was die Betrachtung bestimmter relevanter Endpunkte angeht, durchaus kritisch begleitet, aber immer nah an der Evidenz, auch wenn es manchmal schwer fällt, das zu glauben.

So viel zu dem Disput, der hier für das Bewertungsverfahren keine Rolle spielt, der uns in der vergangenen Woche ein bisschen beschäftigt hat. Sie entnehmen dem, dass ich sowohl die offenen Briefe wie auch Ihre Grunderklärungen gelesen habe. Darüber werden wir uns privat und außerhalb einer solchen Anhörung irgendwann unterhalten. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss das, glaube ich, nicht kommentieren. Ich freue mich, dass das in aller Offenheit diskutiert wird, und auch, dass wir hier gemeinsam einen Weg finden, der der Tiefe dessen entspricht, was Sie bisher an Bewertung gehabt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war der Punkt, der ein bisschen kibbelig war. Jeder hat sich in dem bisherigen Verfahren nach besten Kräften bemüht. Manchmal hatte man nur die Mortalität. Dann steht man im kurzen Höschen da. Aber wie gesagt, das machen wir an anderer Stelle. – Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch zwei Fragen. Es betrifft die Gruppe der Nicht-Adenokarzinom-Patienten. In der Fachinfo steht, dass es zurzeit keine Daten gibt. Mich würde interessieren, ob es mittlerweile etwas Neues gibt.

Dann würde mich noch etwas zu den Patientenzahlen interessieren. Die Patienten mit ECOG-Status 2 haben Sie zu 90 Prozent in die Chemotherapiegruppe sortiert. Wenn man sich aber nun die Aufteilung dieser Patienten in den Studien, die berücksichtigt sind, anschaut, dann müsste der Anteil der Patienten mit ECOG-Status 2, die noch in die Chemotherapiegruppe fallen, eigentlich niedriger ausfallen. Vielleicht könnten Sie Ihr Vorhaben bitte kurz skizzieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Frau Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Zu Ihrer ersten Frage zum Thema Plattenepithelkarzinompatienten. Diese Patienten haben seltener ein ALK-Rearrangement und wurden vornehmlich in der einarmigen Studie Profile 1005 untersucht, eine kleine Gruppe. Die mediane Ansprechra-

te, die bisher erreicht werden konnte, war 31 Prozent. Das ist niedriger als bei den Adenokarzinomen beziehungsweise bei den Nicht-Plattenepithel-Karzinomen. Ich möchte in diesem Zusammenhang aber darauf hinweisen, dass diese Patienten im Vergleichsarm mit Docetaxel behandelt werden und dort eine Ansprechrate von 7 Prozent erreicht wird. Es ist dennoch ein deutlicher Unterschied. Die Patienten sind seltener und werden in den Leitlinien bei der Testung oft nicht explizit erwähnt.

Zu Ihrer zweiten Frage, der regelhaften Chemotherapie nach Vorbehandlung von Patienten mit ECOG-Performance-Status 2. Es handelt sich bei dem Studienkollektiv um ein Patientenkollektiv, bei dem gewisse Ein- und Ausschlusskriterien enthalten sind, die der Standardisierung der Studie entsprechend vorgenommen werden müssen. Die Delphi-Befragung, die wir bei Experten diesbezüglich durchgeführt hatten, kam zu dem Schluss, dass allen Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 regelhaft eine Chemotherapie zukommen sollte, dass dies natürlich abhängig ist von den jeweiligen Komorbiditäten. Daher kam es zu dieser Schätzung von 90 Prozent, die tatsächlich regelhaft einer Chemotherapie zugeordnet werden können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Nell. Beantwortet das Ihre Fragen? – Der eine sagt so, der andere sagt so: ein altes rheinisches Lebensmotto. – Gibt es noch weitere Fragen aus diesem Kreis? – Herr Lack.

Herr Lack: Wenn wir schon bei den Kosten sind, würden wir dazu gerne noch Fragen stellen. Wenn es noch andere Fragen gibt, möchte ich nicht vorgreifen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir können zu den Kosten übergehen. Denn wir müssen langsam zusehen, dass wir zum Schluss kommen.

Herr Lack: Wir hätten ganz konkret Fragen zu den Angaben in Ihrem Dossier. Sie stellen dar, dass die Testung mittlerweile Routinediagnostik sei und deshalb keine zusätzlichen Kosten entstehen. Es ist aber so, dass das, was Sie als Routinetestung beschreiben, erst aufgrund des neuen Arzneimittels notwendig wird. Somit war es vor Inverkehrkommen dieses neuen Arzneimittels keinesfalls Routinetestung. Wie hoch beziffern Sie die Kosten? Denn Sie machen im Dossier keine Angabe. Welche Art von Test ist das? In den USA ist durch die FDA der FISH-Test vorgeschrieben. In der EMA-Zulassung steht nur, ein geeignetes Testverfahren muss verwendet werden. Uns würde interessieren, wie das aussehen muss. Uns würden auch die Kosten des FISH-Tests interessieren. Oder überhaupt: Wie hoch würden Sie die Kosten dieses „geeigneten Testverfahrens“ beziffern?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lack. – Wer möchte antworten? – Ja, bitte schön, Herr Eichhorn.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer): Zunächst zu Ihrer Eingangsfrage. Wir sind gemeinsam mit vielen Experten der Auffassung, dass sich heutzutage neben anderen diagnostischen Verfahren für die betroffenen Patienten insbesondere mit einem Adenokarzinom die molekularpathologische Untersuchung auf verschiedene Treibermutationen zu einem Standard etabliert hat. Die ALK-Mutation ist 2007 entdeckt worden. Crizotinib war das erste Arzneimittel, das man hierfür spezifisch entwickelt hat. Nach unserem Kenntnisstand gibt es derzeit drei weitere Präparate, die zur Behandlung der ALK-Mutation entwickelt werden. Somit ist insbesondere die molekularpathologische Testung auf verschiedene Marker primär unabhängig von der im

Anschluss gewählten Therapie, und es steht dem Arzt frei, welche Therapie er nimmt, entweder für EGFR- oder KRAS-Wildtyp-Patienten oder im Falle von ALK derzeit Crizotinib. Es gibt auch weitere Möglichkeiten, die Patienten, die positiv sind, bei den neuen Präparaten einzuschließen, zum Beispiel in Form von klinischen Studien.

Was die Kostenseite angeht, schließen wir uns der Einschätzung des IQWiG an und halten die 50 Euro für plausibel, die es für die ALK-Testung ansetzt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr Lack?

Herr Lack: Wie teuer ist der FISH-Test? Diese Frage hatte ich gestellt; sie ist nicht beantwortet worden. Welche Art von Test ist es? Das kann sicher Herr Auch noch besser hinterfragen, der in der KBV für Laborleistungen zuständig ist. Uns würde schon interessieren, wie Sie die 50 Euro herleiten. Ich weiß nicht, ob Sie eine Grundlage für die Berechnung haben. Denn das IQWiG verwendet diese 50 Euro allein auf der Basis eines anderen Beschlusses. Ich weiß nicht, aus welchen Gründen Sie das für plausibel erachten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich weiß nicht, ob das jetzt hier von Relevanz ist. Ich habe vor ein paar Wochen von einer Privatpatientin die Rechnung gezeigt bekommen, und sie hat gefragt, ob sie in Ordnung war. Es ging um einen FISH-Test, der in Heidelberg gemacht worden ist. Es waren 1.200 und etwas Euro, nicht etwa 50, es war ein bisschen mehr.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist eine kleine Differenz, die sich allein durch die besondere Schwierigkeit und den 3,5-fachen Gebührensatz bei technischen Leistungen nicht erklärt, obwohl „iudex non calculat“ der Grundsatz ist. Aber 50 bis 1.200 Euro, das ist ein bisschen mehr als das 3,5-Fache. – Herr Eichhorn, bitte.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer): Es sind derzeit, glaube ich, zwei zugelassene validierte Verfahren in Deutschland im Einsatz, neben den Verfahren, die derzeit im Forschungsbereich in der Entwicklung sind. Von den zugelassenen Verfahren gibt es einen IHC-Test von der Firma Roche VENTANA. Von dem Test, von dem Sie gesprochen haben, dem FISH-Test, sind uns Kosten in Höhe von 100 bis 200 Euro bekannt. – Ich bitte das vonseiten von Frau Glastetter zu kommentieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Glastetter, was kennen Sie an Kosten?

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Herr Eichhorn hat bereits darauf hingewiesen, es gibt zwei als In-vitro-Diagnostik zugelassene Verfahren. Davon wurde in den klinischen Studien der FISH-Test als Kompendiendiagnostik in den USA validiert. In Europa sind wir daran nicht gekoppelt, sodass sich tatsächlich die reinen Testkosten um die 50 Euro bewegen. Auch FISH-Tests sind ab 50 Euro zu haben, und die FISH-Diagnostik ist für 100 Euro mit der GKV abzurechnen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann müssen wir die Rechnung an Herrn Leienbach schicken und ihm sagen, er solle sich das ansehen. Manchmal gibt es ja grässliche Dinge im Leben. – Bitte schön.

Herr Dr. Auch: Ich bin in der KBV für Labor zuständig. Der Analogieschluss, BRAF-V600E-Mutation auf die in Frage stehende EML4-ALK-Translokation zu übertragen, ist nicht zulässig, weil es sich bei BRAF um eine Punktmutation handelt. Die Verfahren, die zum Nachweis der EML4-ALK-Translokation im Raume stehen, sind verschiedene. Herr Dr. Spehn hat es angesprochen. Es ist die Immunhistochemie, es ist die reverse Transkription mit PCR, und es ist die FISH-Analytik. Alle diese Verfahren haben unterschiedliche Aussagen, Sensitivitäten, Spezifitäten. Ich glaube, hier ist zu klären, ob diese Verfahren wechselweise verwendet werden können oder ob es nur ein bestimmtes Verfahren ist, das die gewünschte Aussage erzielt. Erst danach lässt sich über die erforderlichen Kosten der Testung diskutieren. Aber eine RT-PCR oder eine FISH-Analyse für 50 Euro halte ich selbst nach EBM-Gebührenordnungspositionen, wie sie jetzt bestehen, für nicht durchführbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich glaube, wir fischen hier im Trüben. Es ist eine klare Position, die beschrieben worden ist, die klipp und klar zum Ausdruck bringt, dass das, was als Kalkulation zugrunde gelegt wurde, die 50 Euro, die das IQWiG für plausibel betrachtet hat, nach der real existierenden Lebenswirklichkeit als zu niedrig gegriffen angesehen werden muss. Was denn jetzt real und reell ist, kann, glaube ich, hier nicht weiter ergründet werden.

Wenn es hierzu keine weiteren Fragen gäbe, dann frage ich nochmals: Gibt es zu anderen Punkten noch Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann frage ich: Gibt es vonseiten der Stellungnehmer das Bedürfnis, eine abschließende Bewertung abzugeben? – Herr Eichhorn. Dann sollten Sie dies an dieser Stelle zu aller Freude tun. Bitte schön.

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer): Sehr gerne. – Herr Hecken, meine sehr geehrten Damen und Herren, zum Abschluss möchte ich nur noch einmal betonen: Alle Daten liegen jetzt vor. Wir haben mit unserer Stellungnahme die Originaldaten aus der Phase-III-Studie, die wir Ende Februar der Zulassungsbehörde vorgelegt haben, mit vorgelegt, die insbesondere die heute oft zitierte Lebensqualitätsanalyse dahin gehend beantworten, dass wir für PFS, für ORR, für die Verbesserung von Krankheitssymptomen, für die Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitigem Nachweis mit entsprechendem Evidenzgrad von Verträglichkeit und Sicherheit davon überzeugt sind, dass Crizotinib jetzt mit den randomisierten Daten einen erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen versus Pemetrexed beziehungsweise Chemotherapie aufweist. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Meine sehr geehrten Damen und Herren, nur noch einmal zur Klarstellung auch für mein Gehirn und mein Zeitraster. Sie haben die Daten, die für den Februar von der EMA angefordert worden sind, der EMA zum Februar im Rahmen dieses Verfahrens zu einer befristeten Zulassung vorgelegt. Das heißt, Sie sind dort in den Fristen geblieben. Sie haben sie zeitgleich in das Nutzenbewertungsverfahren, das wir hier betreiben, eingeführt. Die Zeittafel hat sich durch die mit der bedingten Zulassung verbundenen Staffelung, die die EMA Ihnen aufgegeben hat, bei der bei Ihnen kein schuldhaftes Zögern eingetreten ist, ergeben. Ist das so korrekt?

Herr Dr. Eichhorn (Pfizer): Das ist vollkommen korrekt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist aus meiner Sicht eine ganz wesentliche Sachlage. Meine Frage jetzt: Gibt es dazu weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich für die interessante Diskussion und Ihre Geduld. Wir werden im Lichte der heutigen

mündlichen Anhörung die notwendigen Entscheidungen zu treffen haben. Danke, guten Heimweg und schönen Tag noch!

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V**

Vorgang: 2012-B-011

Stand: April 2012

Indikation für die Recherche:

Geplante Zulassung („bedingte Zulassung“): Behandlung des fortgeschrittenen, vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK-)positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes ALK-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2012 eingeschränkt und die Recherche am 03.04.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Recherche ergab 266 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 45 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 28 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Leitlinien	
<p>AWMF (2010): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft</p>	<p>Systemtherapie (Zweitlinie und weitere) Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Empfehlungsgrad A). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. <u>In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.</u>• Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien, auch in der Zeitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (Empfehlungsgrad B). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).• Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).• Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumortherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D).
<p>Stahel et al. 2011: 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: Small-cell lung cancer</p>	<p><u>Note: Routine testing for EML4-ALK is not currently recommended outside of clinical trials.</u> However, emerging data for ALK inhibition are promising and may lead to a clinical indication for routine testing. (LoE: V/SoR: A).</p> <p>Second- and third-line therapy in non small- cell lung cancer:</p> <ul style="list-style-type: none">• Second or third-line therapy should be offered to patients with good PS who present with signs of disease progression (radiological and/or clinical) after first or second-line therapy (LoE: I / SoE: A).• In second-line, chemotherapy or an EGFR TKI can be offered to patients. In third line, an EGFR TKI may be considered when patients have not received EGFR TKIs previously. Patients in good general condition in third or subsequent lines should be entered in clinical studies. (LoE: II /SoE: B).• Patients with symptomatic brain metastases may be considered for treatment with an EGFR TKI. (LoE: V / SoE: B).• Different drugs have been registered for the treatment of patients who progress during first-line therapy. (Loe: I / SoE: B).

	<ul style="list-style-type: none"> • For <u>nonsquamous tumors</u>, data support the use of <u>pemetrexed</u> or <u>EGFR TKIs</u>. (LoE: II / SoE: B) • For <u>squamous tumors</u>, data support the use of <u>docetaxel</u> or <u>EGFR TKIs</u>. (LoE: II / SoE: B) • In the presence of EGFR sensitizing mutations, the use of an EGFR TKI is recommended if not received previously. (LoE: II / SoE: B). There are no convincing data to support the use of chemotherapy or an EGFR TKI in patients with PS 3 or 4. However, patients with activating EGFR mutations might benefit from EGFR TKIs. <u>In daily practice, there are many patients in whom only supportive treatment is recommended.</u> • Second- or third-line therapy with an EGFR TKI might be considered even in patients with PS 3-4 harboring an activating EGFR mutation. (LoE: V / SoE: C).
<p>Felip et al. 2011: Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy. 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010.</p>	<p>Second-and third-line therapy in non-small-cell lung cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Which patients should receive second or third-line therapy?</u>: Second or third-line therapy should be offered to patients with good PS who present with signs of disease progression (radiological and/or clinical) after first or second-line therapy. (LoE: I / SoE: A). • <u>What kind of treatment should be offered in second-line? What kind of treatment should be offered in third-line?</u>: In second-line, chemotherapy or an EGFR TKI can be offered to patients. In third-line, an EGFR TKI may be considered when patients have not received EGFR TKIs previously. Patients in good general condition in third or consequent lines should be entered in clinical studies (LoE: II / SoE: B). • <u>Is second-line therapy indicated in patients with progressive disease during first-line chemotherapy?</u>: Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib (harboring an EGFR mutation), or Pemetrexed is considered acceptable as second-line therapy for patients with NSCLC and good PS who progressed during first-line therapy (LoE: I / SoE: B). • <u>Are there any selection criteria for the choice of treatment in second or third-line NSCLC with regard to histology?</u>: For nonsquamous tumors, data support the use of Pemetrexed or EGFR TKIs (LoE: II / SoE: B). For squamous tumors, data support the use of Docetaxel or EGFR TKIs (LoE: II / SoE: B).
<p>NHMRC 2004: Clinical practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of Lung Cancer.</p>	<p>THE ROLE OF SECOND-LINE CHEMOTHERAPY AND OTHER AGENTS IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The aim of treatment of advanced NSCLC is palliative. • In selected good performance status patients, secondline chemotherapy with <u>docetaxel</u> may be considered (LoE: II).
<p>Azzoli et al. 2010: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer.</p> <p><i>Siehe auch: Pfister et al. 2003: American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003</i></p>	<p>Second-Line Chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</u>
<p>IKNL 2011: Niet-kleincellig longcarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0</p>	<p>Zweitlinientherapie: Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem progressiven NSCLC (PS 0-2) sollte eine Zweitlinientherapie angeboten bekommen. <u>Es liegt unzureichende Evidenz vor, um eine Chemotherapie vorrangig zu empfehlen.</u> • Bei Patienten mit einer <u>zweiten oder dritten Progression und einem PS 3, kann eine Behandlung mit Erlotinib in Betracht gezogen werden.</u>

<p>Siehe auch: IKNL 2004: Non-small cell lung cancer Nation-wide guideline, Version: 1.0</p>	<p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan und EGFR-TKIs verbessern das Überleben von Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierenden Chemotherapie. (Evidenzquellen (Niveau 1): A2 Fossella 2000, A2 Hanna 2004, A2 Shepherd 2005, A2 Thatcher 2005, A2 Ramlou 2006, A2 Kim 2008, A1 Di Maio 2009, Di Maio 2010).</u> • Eine Kombinationschemotherapie bei Patienten mit progressiver Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie hat keinen Stellenwert. (Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009). • <u>Es existiert kein Standard-Monochemotherapieschema für Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie außer Erlotinib für Patienten mit einem PS 3 und/oder in der Drittlinientherapie. (Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009).</u> <p>Anmerkungen: <u>Die Wahl der Zweitlinienbehandlung wird bestimmt durch eine große Anzahl an Faktoren:</u> a.) Patientenrelevante Faktoren (PS, residuale Toxizität der vorhergegangenen Chemotherapie, die Art der zugeführten Chemotherapie, dem Therapiefreien Intervall und die Bedeutsamkeit der Tumorkontrolle), b.) Tumorrelevante Charakteristiken(z.B. Histologie und EGFR-Mutation), c.) die zu erwartende Toxizität der Behandlung.</p> <hr/> <p>Second-line treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following first-line chemotherapy, <u>best supportive care is preferred; additionally, patients may be considered for second-line chemotherapy.</u> <u>Evidenz:</u> For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following platinum-containing chemotherapy, <u>single-agent docetaxel plus best supportive care improves survival (Level 1) and quality of life (Level 3); treatment is considered cost-effective. (Level 1-3; Survival: Shepherd 2000/409, Fossella 2000 /Quality of life: Shepherd 2000 /Cost-effectiveness: Leighl 2002).</u>
<p>Cheng 2011: Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology</p>	<p>Target Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult patients with locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) NSCLC with non-squamous histology who have recently completed first-line platinum-based doublet induction chemotherapy. <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed switch maintenance is a reasonable treatment option after platinum-based doublet induction chemotherapy for a select population of patients with non-squamous stage IIIB or IV non-small cell lung cancer. Further research is required to identify patients that may derive benefit from switch maintenance pemetrexed versus those who may safely have a treatment interruption before beginning second-line pemetrexed chemotherapy (Basierend auf einer Phase-III-Studie → <u>Quelle: Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40.</u>
<p>Noble et al. 2006: Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical</p>	<p>Target Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • These recommendations apply to adult patients with advanced or metastatic NSCLC that has recurred or progressed following prior systemic therapy.

<p>Practice Guideline.</p>	<p>Recommendations and Key Evidence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single-agent <u>docetaxel</u> (Taxotere®) at a dose of 75 mg/m² every three weeks is recommended as second-line therapy for patients with recurrent or progressive NSCLC and adequate performance status (0-2) (<i>Evidenz: Basierend auf zwei Phase-III-Studien</i>). • Single-agent <u>pemetrexed</u> (Alimta®) at a dose of 500 mg/m² every three weeks is also an option for second-line therapy of recurrent or progressive disease, if available. This chemotherapy should be administered with vitamin supplements: oral folic acid 350-1,000 mcg daily and intramuscular vitamin B12 1,000 mcg every nine weeks, beginning between one to two weeks before, and continuing until three weeks after chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>) • Oral <u>topotecan</u> at a dose of 2.3 mg/m² administered day 1-5 every three weeks is not recommended for second-line therapy of recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>) • <u>Docetaxel</u> administered at a dose of 33.3-40 mg/m² (for six weeks on an eight-week cycle or for three weeks on a four-week cycle) may be considered in patients at <u>high risk of hematologic toxicity</u> or with a previous history of febrile neutropenia using the three-weekly docetaxel schedule (<i>Evidenz: Basierend auf 4 RCTs</i>) • <u>Combination chemotherapy</u> (docetaxel-based or other) is <u>not currently recommended</u> as second-line or subsequent therapy for recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf kleinen Studien</i>) • <u>Erlotinib</u> at a dose of 150 mg/day is recommended as third-line therapy for patients with advanced recurrent or progressive NSCLC who maintain a good performance status <u>following previous platinum-based and docetaxel (or pemetrexed) chemotherapy</u>. Erlotinib is also an option for second-line therapy, particularly in patients who are not candidates for chemotherapy or for those with <u>progression after first-line docetaxel-platinum chemotherapy</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>) • <u>Gefitinib</u> at a dose of 250 mg/day <u>may be considered</u> for second-line and subsequent therapy only for selected symptomatic <u>patients who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>)
<p>Feld et al. 2006: Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.</p>	<p>Target Population: This practice guideline applies to adult patients with non-small cell lung cancer. The focus of the practice guideline is on treatment for recurrent or relapsed disease, although evidence for the effectiveness of first-line treatment is reviewed where available. Most of the initial use for these compounds will be as second- or third-line treatment.</p> <p>Recommendations and Key Evidence: <i>Treatment for Relapsed or Recurrent Disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient evidence exists to recommend the use of gefitinib or erlotinib over docetaxel as routine second-line treatment for relapsed or recurrent non-small cell lung cancer. • Gefitinib monotherapy, if available, may be considered as a second-line and subsequent treatment option for selected symptomatic patients with advanced non-small cell lung cancer who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available (<i>Evidenz: Basierend auf einer RCT</i>).
	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib monotherapy is recommended as third-line treatment for non-small cell lung cancer patients who have failed previous chemotherapy and who maintain a good performance status. Erlotinib is also an option for second-line therapy for patients who are not candidates for second-line chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einem RCT</i>).

<p>D'Addario et al. 2010: Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup.</p>	<p>Second-line/third-line therapies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Second-line treatment improves disease-related symptoms and survival in patients with PS0-2 (<u>docetaxel, pemetrexed (non-squamous histology only), gefitinib</u>); the same is true for erlotinib in second-line patients who <u>cannot tolerate chemotherapy and third-line patients with PS0-3</u> [LoE: I, A]. • Second-line combination regimens have demonstrated higher response and progression-free survival but no improvement of overall survival compared with single-agent treatments in a recent meta-analysis [LoE: I, A].
<p>Cochrane Reviews</p>	
<p>Bonfill et al. 2009: Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs und CCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Vorbehandelte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom Patienten <i>(Hinweis: Keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Chemotherapien bzw. dem Krankheitsstadium)</i></p> <p>Vergleich: Jede Zweitlinienchemotherapie (<i>Keine Einschränkungen in: Mono- oder Kombinationstherapie, Dosierung, Anzahl an Zyklen, adjuvante, neoadjuvante oder primäre Therapie</i>) vs. Placebo oder eine konventionelle supportive Therapie.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenkrebsmortalität, Mortalität (jede Ursache), Überleben. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheitsfreies Überleben (in Wochen), Lebensqualität, Funktionsstatus, Ansprechrate (komplett¹/partiell²), Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse <p>Ergebnisse (basierend auf einer Studie mit 204 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich in der Studie: Docetaxel vs. Best Supportive Care (BSC). <i>Hinweis: Nach einer sehr hohen Toxizitätsrate unter Docetaxel 100 mg/m², wurde die Dosierung auf 75 mg/m² gesenkt. 81% Patienten in der BSC Gruppe befanden sich in Stadium IV, verglichen mit 76% in der Chemotherapie-Gruppe. In beiden Gruppen hatten ca. 75% lediglich eine chemotherapeutische Behandlung zuvor bekommen.</i> • <u>Überleben:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich unter Docetaxel eine Verlängerung des Überleben von 2.4 Monaten [Median: 7.0 Monate (5.9 für 100 mg/m² und 7.0 für 75 mg/m²) vs. 4.6 Monate]. ○ Die Überlebensrate unter Docetaxel lag nach einem Jahr bei 29% Patienten (19% für die 100 mg/m² subgruppe und 37% für die 75 mg/m² subgruppe) vs. 19% unter BSC. • <u>Mortalität:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 Patienten (5 in der hohen Dosierung und 1 Patient in der niedrigeren Dosierung) unter der Chemotherapie starben innerhalb von 30 Tagen an Ursachen, die nicht im Zusammenhang mit einer progressiven Erkrankung standen: fatale Neutropenien und/ oder Pneumonien. • <u>Lebensqualität:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht in diesem Review berücksichtigt (<i>Hinweis: Berichtet in Sheperd 2000</i>). • <u>Response:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ca. 6 % der Patienten unter der Chemotherapie erreichten ein partielles Ansprechen, während 0% ein komplettes Ansprechen aufwiesen. Die Gesamtdauer des Ansprechens betrug dabei 26.1 Wochen (basierend auf 84 Patienten).

	<p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen unter der Chemotherapie (5 in der hochdosierten und 1 Patient in der niedrig dosierten) aufgrund von tödlichen Neutropenien und Pneumonien. • Hämatologische Nebenwirkungen inkl. Grad 3-4 Neutropenien, kamen allgemein bei 76% der Patienten unter Docetaxel (86% bei 100 mg/m² und 67% bei 75 mg/m²). • Febrile Neutropenien kamen bei 22% (N=11) unter Docetaxel 100 mg/m² vor und bei 1.8% (N=1) in der niedrigeren Dosierung. • Grad 3-4 Anämien kamen bei 16.3% in der Docetaxel 100 mg/m² und bei 5.5% unter der niedrigeren Dosierung vor. • Zusätzlich traten häufiger nicht hämatologische Nebenwirkungen unter der Chemotherapie im Vergleich zu BSC auf. Dabei Asthenie (100 mg/m²: 61.2%; 75mg/m²: 54.5%), Diarrhö (100 mg/m²: 30.6%; 75mg/m²: 36.4%), Fieber (100 mg/m²: 36.7%; 75mg/m²: 61.8%), Infektionen (100 mg/m²: 36.7%; 75mg/m²: 30.9%); Übelkeit (100 mg/m²: 34.7%; 75,g/m²: 36.4%), neurosensorische Veränderungen (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 20%), pulmonale Toxizitäten (100 mg/m²: 53.1%; 75mg/m²: 38.2%), Stomatitis (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 25.5%), Erbrechen (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 23.6%). • Wenn nur Nebenwirkungen mit Grad 3-4 berücksichtigt wurden, waren die Häufigkeiten unter der Chemotherapie höher, im Vergleich zu BSC (<u>Hinweis: Wenn auch allgemein niedriger</u>). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unzureichende Informationen über die Methode der Randomisierung und der verdeckten Zuteilung. • Unzureichende Informationen über Studienabbrüche. • Kleiner Stichprobenumfang in der Studie. • Daten zur Lebensqualität nicht vorhanden. <p>¹Komplettes Ansprechen: 'total disappearance of all known disease, over a period of at least 4 weeks.'</p> <p>²Partielles Ansprechen: 'in the case of bi-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the products of the greatest perpendicular diameters of all measurable lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart. In the case of uni-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the greatest diameters of all lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart.'</p>
<p>Debaldo et al. 2009: Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.</p> <p>Vergleich: Monochemotherapie (jede) vs. eine Kombinationschemotherapie bzw. eine Kombinationschemotherapie vs. eine Dreifachkombinationschemotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechrare • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Überleben; Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 65 Studien mit insgesamt 13601 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zweifachkombinationschemotherapie vs. Monochemotherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrare (OR: 0.42, 95%KI: 0.37 -0.47, P < 0.001) und der 1-Jahres Überlebensrate (OR: 0.80, 95% KI 0.70 - 0.91, P < 0.001). Der mediane Überlebens Ratio lag bei 0.83 (95% KI 0.79 - 0.89, P < 0.001).

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zweifachkombinationstherapie vs. Dreifachkombinationstherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Dreifachkombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrate (OR: 0.66, 95% KI 0.58 - 0.75, P < 0.001), nicht jedoch für die 1-Jahres Überlebensrate. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohes Maß an fehlenden Daten. • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Bei der Analyse zur Überlebensrate, wurde der Median anstatt der Hazard Ratio (basierend auf individuellen Daten) genutzt.
<p>Lester et al. 2009: Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzellige Lungenkarzinom plus thorakaler Symptome</p> <p>Vergleich: Verschiedene palliative Radiotherapieeregime</p> <p>Endpunkte: Verbesserung der bedeutsamen thorakalen Symptome, Nebenwirkungen (kurzzeitige und langzeitige) , Lebensqualität, Überleben</p> <p>Ergebnisse (Hinweis: Aufgrund der hohen Heterogenität zwischen den Studien, wurde keine gepoolte Analyse durchgeführt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich keine belastbare Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung der thorakalen Symptome, wenn jedes Radiotherapieeregime untersucht wurde. • Höher dosierte Behandlungen zeigten eine höhere Nebenwirkungsrate, vor allem hinsichtlich Speiseröhrenentzündungen. • Es zeigte sich unter einer höher dosierten Radiotherapie, bei Patienten mit einem besseren Gesundheitszustand, ein moderater Anstieg hinsichtlich der Überlebensrate (5% nach einem Jahr und 3% nach 2 Jahren). • Einige Regime waren mit einem erhöhten Risiko an Strahlenmyelitis assoziiert. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapien oder eine Kombinationstherapie wurde nicht untersucht. • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien. • Keine Angaben zur Lebensqualität.
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>Al-Saleh et al. 2012: Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Vergleich: Pemetrexed vs. andere Behandlungen oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien): <u>Hinweis:</u> Vier Studien wurden im Erstlinientherapiebereich durchgeführt, eine Studie als Zweitlinientherapie und eine als Erhaltungstherapie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Kontrolle (HR: 0.89; 95%KI: 0.80-0.99). Dieser vorteilhafte Effekt, war jedoch auf <u>nicht-Platteneithelkarzinom</u> Patienten beschränkt (HR: 0.82; 95%KI: 0.73-0.91). • Pemetrexed zeigte keinen stat. signifikanten Vorteil gegenüber anderen Chemotherapien, bei Patienten <u>mit</u> einem Platteneithelkarzinom.

	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen: Es zeigten sich in allen Studien weniger Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Pemetrexed. <u>Insbesondere:</u> Eine niedrigere Rate an hämatologischen Nebenwirkungen. Stat. signifikant weniger Neutropenien (OR: 0.41; 95%KI: 0.18-0.93). Zusätzlich eine höhere, jedoch nicht stat. signifikante Alaninaminotransferase (OR: 11.68; 95%KI: 0.64-212.19). Kein Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz an Anämien. • <u>Studie von Hanna et al. 2004 → Vergleich Docetaxel vs. Pemetrexed in der Zweitlinientherapie:</u> Es zeigte sich kein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Docetaxel (75mg/m²).
<p>McLeod et al. 2009 (HTA): Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer.</p>	<p>Indikation: Behandlung bei rückfälligen NSCLC</p> <p>Ergebnisse (basierend auf einer Studie (RCT)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich in der Studie: Erlotinib vs. Placebo. • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Anstieg um 42.5% hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Placebo (HR: 0.70; 6.7 Monate vs. 4.7 Monate; p<0.001). • Das Progressionsfreie Überleben war stat. signifikant länger unter einer Erlotinib Therapie (2.2. Monate vs. 1.8 Monate; p<0.001; HR: 0.61). • Die Gesamtansprechrage war stat. signifikant höher unter Erlotinib (8.9% vs. 0.9%; p<0.001). • Die meisten Patienten erfuhren nicht-hämatologische Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen: Darunter traten am meisten Hautausschläge (76%) und Durchfälle (55%) auf. • <u>Hinweis:</u> Da zurzeit keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien existieren, hat der Hersteller einen indirekten Vergleich durchgeführt (Verfahren nicht weiter beschrieben). Hier wurde Erlotinib gegenüber Docetaxel verglichen. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit, bei jedoch geringeren Nebenwirkungen unter Erlotinib, insbesondere febrile Neutropenien. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien. • Heterogenität zwischen den Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientenkollektiv bei Erlotinib (Alter) ○ Therapielinie ○ Performance Status der Patienten
<p>Qi et al. 2011: The Role of Vandetanib in the Second-Line Treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: A Meta-Analysis of four randomized controlled trials.</p>	<p>Vergleich: Vandetanib vs. „Standard Zweitlinientherapie“ (inkl. Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Nebenwirkungen, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrage <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien, 1 Phase II und 2 Phase III Studien; N(total)=3292 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Folgende Vergleiche wurden in den Studien durchgeführt:</u> Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel (Phase III); Vandetanib vs. Erlotinib (Phase III) Pemetrexed+Vandetanib vs. Pemetrexed (Phase III); Vandetanib + Docetaxel vs. Docetaxel (Phase II). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

	<ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein grenzwärtiger stat. signifikanter Vorteil unter einer Vandetanib Therapie hinsichtlich des PFS (HR: 0.91; 95%KI: 0.83-1.00; p=0.039). • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Vandetanib Therapie hinsichtlich der Gesamtansprechrate (RR: 1.49; 95%KI: 1.04-2.14; p=0.02), bei jedoch gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p=0.029). • Es zeigten sich stat. signifikant weniger Anämien (Grad 3-4) unter einer Therapie mit Vandetanib (p=0.0001). Alle anderen Nebenwirkungen traten im vergleichbaren Maße auf. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Studien hinsichtlich: Histologie des NSCLC, Arzneimittel, Einschlusskriterien, Behandlungsschemata. • Analyse basiert nicht auf individuellen Daten.
<p>Qi et al. 2012: Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Vergleich: Pemetrexed-basierte Kombinationschemotherapie vs. Pemetrexed Monochemotherapie.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs; N(total)= 1.186 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>In den Studien wurden folgende Vergleiche durchgeführt:</u> Vandetanib + Pemetrexed vs. Pemetrexed (Phase III); Pemetrexed + Carboplatin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Erlotinib vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Afatinib vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Docetaxel vs. Pemetrexed vs. Docetaxel (Phase II). • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber der Monochemotherapie hinsichtlich des PFS (HR: 0.82, 95%KI: 0.71–0.95, p=0.007) und der Gesamtansprechrate (OR: 2.39, 95% KI: 1.58–3.62, p = 0.000). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. • Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) (OR: 2.3, 95% KI: 1.4–3.77, p = 0.001), Thrombozytopenien (OR: 6.41, 95% KI: 2.57–16.0, p = 0.000) und Leukopenien (OR: 2.45, 95% KI: 1.13–5.34, p = 0.024) unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie auf. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Behandlungsschemata. • Verblindung nicht immer durchgeführt. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Di Maio et al. 2009: Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Vergleich: Kombinationschemotherapie vs. Monochemotherapie</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit 847 Patienten):</p> <p><u>Allgemein:</u> 2 Studien der Phase III und 4 Studien der Phase II. 90% der Patienten hatten einen PS von 0 oder 1; 80% der Patienten hatten vorher eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Alle, bis auf eine Studie, Studien testeten eine von der Erstlinientherapie abweichende Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben:</u> Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Kombinationschemotherapie (15.1% vs. 7.1%; p=0.0004). • Progressionsfreies Überleben: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationschemotherapie (14 Wochen vs. 11.7 Wochen; p=0.0009; HR: 0.79; 95%KI: 0.68-0.91). • Nebenwirkungen: Es traten stat. signifikant mehr hämatologische (41% vs. 25%; p<0.0001) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (28% vs. 22%; p=0.034) Grad 3-4 unter der Kombinationschemotherapie auf. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Behandlungsschemata.
<p>Qi & Yao 2011: Meta-analysis of Docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis März 2011.</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC</p> <p>Vergleich: Docetaxel Kombinationschemotherapie vs. Docetaxel Monochemotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben • Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, 1-Jahres Überlebensrate, Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N=2126 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Die untersuchten AM waren: <i>Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Emcitabin oder Vinorelbin vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+Emcitabin vs. Docetaxel; Docetaxel+Carboplatin vs. Docetaxel; Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+PFJ vs. Docetaxel.</i> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Docetaxel Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtansprechrate (OR: 1.42; 95%KI: 1.13-1.80; p=0.03) und dem progressionsfreien Überleben (OR: 0.81; 95%KI: 0.69-0.96; p=0.013). • Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (OR: 1.2; 95%KI: 1.00-1.45; p=0.05), Thrombozytopenien (OR: 4.53; 95%KI: 1.75-11.75; p=0.002) und Durchfälle (OR: 1.78; 95%KI: 1.16-2.74; p=0.008) unter der Kombinationschemotherapie auf, wenn verglichen wird mit einer Docetaxel Monotherapie. Andere Nebenwirkungen traten in vergleichbarem Maße zwischen den Interventionen auf. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden sowohl Phase II als auch Phase III Studien eingeschlossen. • Unterschiede in den Behandlungsschemata. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Jiang et al. 2011: Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis 2009.</p> <p>Population: NSCLC Patienten im Stadium IIIB oder IV, die vorher mind. eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Vergleich: Gefitinib vs. Docetaxel (75 mg/m²)</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien mit N(total)= 2257 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des PFS.

	<ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Gefitinib hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Gesamtansprechrate (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45; p=0.04), bei jedoch gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien. ○ Der Lebensqualität (verschiedene Methoden, nicht gepoolt), wenn verglichen wird mit Docetaxel (<i>in eis Es ließe sich jedoch keine Qualitätverbesserung unter Gefitinib gegenüber Docetaxel</i>). ○ Den Nebenwirkungen: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Docetaxel hinsichtlich Grad 3-4 Neutropenien (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03) und Erschöpfungssymptomen (OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70). Stat. signifikant mehr Grad 3-4 Hautausschläge unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse basiert nicht auf individuellen Daten. • Eine Phase II Studie (ansonsten: Phase III Studien). • Zwei Studien aus Korea und Japan.
Relevante Primärstudien	
<p>Fossella et al. 2000: Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide on Patients with advanced non-small lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens.</p>	<p>Design: 3-armiger RCT (Phase III) → TAX 320 <i>in eis Vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p>Population: Patienten (ECOG PS: 0-2) mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, bei denen eine vorherige Platinbasierte Chemotherapie versagt hatte.</p> <p>Vergleich: Docetaxel (100mg/m² oder 75mg/m²) vs. Vinorelbin oder Ifosfamid</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität <p>Ergebnisse (basierend auf 373 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Ca. 90% der Patienten hatten NSCLC Stadium IV. • Hinsichtlich der Gesamtansprechrate zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Docetaxel Therapie (beide Dosierungen → 100 mg/m²= 10.8% (p= 0.001) und 75mg/m²=6.7 (p= 0.036) vs. 0.8% für die Komparatoren). • Es zeigte sich, dass Patienten unter einer Docetaxel, eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression aufwiesen (p=0.46) und zusätzlich ein verlängertes progressionsfreies Überleben zeigten (p=0.005). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, jedoch war die 1-Jahres Überlebensrate unter Docetaxel 75mg/m² stat. signifikant höher, verglichen mit den Komparatoren (32% vs. 19%; p=0.025). • Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) unter einer Docetaxel Therapie auf [77% (100mg/m²) bzw. 54% (75mg/m²) vs. 31%]. • Es traten stat. signifikant mehr febrile Neutropenien (Grad 4) unter einer Docetaxel Therapie auf [12% (100mg/m²) bzw. 8% (75mg/m²) vs. 1%]. • Andere Nebenwirkungen unterschieden sich nicht stat. signifikant zwischen den Interventionen bzw. waren numerisch vermehrt unter einer Therapie mit Docetaxel.
<p>Shepherd et al. 2000: Prospective Randomized Trial of Docetaxel versus</p>	<p>Design: RCT (Phase III) → TAX 317 <i>in eis keine vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p>Population: Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Patienten mit einem Perfor-</p>

<p>Best supportive Care in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.</p> <p><u>Für Lebensqualität siehe auch</u> Dance et al. 2004: Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial (TAX 317).</p>	<p>mance Status von 0-2, die sich in einem Krankheitsstadium IIIB/IV befinden. Diese Patienten wiesen messbare oder beurteilbare Läsionen auf und hatten vorab eine / mehrere Zyklen einer Platinbasierten Chemotherapie bekommen.</p> <p>Vergleich: Docetaxel (100mg/m² oder 75mg/m²) vs. BSC</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität <p>Ergebnisse (basierend auf 103 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Die Mehrheit der Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV, hatten eine oder 2 vorherige Chemotherapien und ca. 25% wiesen eine ECOG PS von 2 auf. • Von 84 Patienten mit messbaren Läsionen erreichten 6 (7.1%) ein partielles Ansprechen (3 je Dosierung). • Es zeigte sich eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression unter einer Docetaxel Therapie (10.6 vs. 6.7 Wochen; p<0.001). • Es zeigte sich ein stat. signifikant längeres medianes Überleben unter einer Docetaxel Therapie (7.0 vs. 4.6 Monate; p=0.047). • Der Unterschied war dabei stat. signifikant größer unter der Docetaxel 75mg/m² Dosierung (7.5 vs. 4.6 Monate; p=0.010; 1-Jahres Überleben: 37% vs. 11%; p=0.003). • Febrile Neutropenien traten bei 11 Patienten unter Docetaxel 100mg/m² (3 Patienten davon starben) und bei einem Patienten mit Docetaxel 75mg/m² auf. Andere Nebenwirkungen kamen im vergleichbaren Maße vor. • Alle Lebensqualitätsparameter zeigten einen vorteiligen Effekt unter Docetaxel: Stat. signifikant bei Fatigue (p=0.06) und der Schmerzkontrolle (p=0.006; <i>Hinweis: Bei separater Betrachtung der Dosierungen, zeigt sich dieser stat. signifikant vorteiliger Effekt unter Docetaxel 100mg/m², nicht aber unter der 75mg/m² Dosierung</i>). Patienten unter Docetaxel 75mg/m² zeigten stat. signifikant weniger Gewichtsverlust ≥10% und zeigten eine geringere Verschlechterung im Performance Status (p<0.05).
<p>Hanna et al. 2004: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed versus Docetaxel in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.</p>	<p>Design: Phase III, Nicht-Unterlegenheitsstudie</p> <p>Vergleich: Pemetrexed (500 mg/m²) vs. Docetaxel (75mg/m²).</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium III/IV (PS: 0-2), die vorab <u>eine</u> Chemotherapie bekommen haben.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechraten, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zu einer progressiven Erkrankung, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens <p>Ergebnisse (basierend auf N=571 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte. Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei beiden Interventionen bei 29.7%. • Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (40.2% vs. 5.3%; p<0.001), febrile Neutropenien (12,7% vs. 1.9%; p<0.001), Neutropenien mit Infektionen (3.3% vs. 0%; p=0.004), Hospitalisierungen durch neutropenisches Fieber (13.4% vs. 1.5%; p<0.001) und Alopezien (alle Grade; 37.7% vs. 6.4%; p<0.001) unter Docetaxel auf, verglichen mit Pemetrexed. • Die Lebensqualitätsparameter hinsichtlich Anorexie, Erschöpfung, Hämoptysis und Schmerz, zeigten vergleichbare Verbesserungen.

Institutionelle Hinweise	
<p>NICE 2007: Pemetrexed for the treatment of non-small-cell-lung cancer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The Committee concluded that erlotinib could not be considered a cost-effective use of NHS resources when compared with BSC. The Committee concluded that it could recommend erlotinib only in patients eligible for docetaxel treatment and only when the overall treatment costs of the two treatments were equalized and after a discussion between the responsible clinician and patient about the potential benefits and adverse effects of each treatment.
<p>NICE 2007: Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The Committee concluded that pemetrexed would not be a cost-effective use of NHS resources when compared with either docetaxel or BSC. After considering all the evidence available, the Committee concluded that pemetrexed could not be recommended for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.

Detaillierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.03.2012

<u>Suchschritt</u>	<u>Suchfrage</u>	<u>Treffer</u>
#1	<u>MeSH descriptor Carcinoma, Non-Small-Cell Lung explode all trees</u>	<u>1877</u>
#2	<u>(non small cell lung cancer):ti, ab,kw or (non small cell lung carcinoma):ti,ab,kw</u>	<u>3635</u>
#3	<u>(advanced): ti,ab,kw or (metastatic):ti,ab,kw</u>	<u>23232</u>
#4	<u>(#1 OR #2)</u>	<u>3635</u>
#5	<u>(#3 AND #4)</u>	<u>1845</u>
#6	<u>(#5) from 2007 to 2012</u>	<u>530</u>
#7	<u>(advanced)</u>	<u>25194</u>
#8	<u>(#1 AND #7)</u>	<u>1007</u>
#9	<u>(#3) from 2007 to 2012</u>	<u>399</u>

Cochrane Reviews [14] | Other Reviews [42] | Trials [308] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [24] | Economic Evaluations [14] | Cochrane Groups [0]

→ In die Datenbank importiert: 14 Cochrane Reviews, 40 Other Reviews, 24 Tech. Assessments.

MEDLINE (PubMed) am 02.04.2012

<u>Suchschritt</u>	<u>Suchfrage</u>	<u>Treffer</u>
#1	<u>Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]</u>	<u>25334</u>
#2	<u>Search Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]</u>	<u>21934</u>
#3	<u>Search (#1) OR #2</u>	<u>30717</u>
	<u>Search anaplastic lymphoma kinase-positive[Title/Abstract]</u>	<u>63</u>
	<u>Search ALK-positive[Title/Abstract]</u>	<u>335</u>
#5	<u>Search (advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]</u>	<u>325375</u>
#7	<u>Search (#5) AND #3</u>	<u>9366</u>
#8	<u>Search (#5) AND #3 Limits: Meta-Analysis, Technical Report</u>	<u>113</u>
#9	<u>Search (#7) AND #3 Limits: Systematic Reviews</u>	<u>357</u>
#10	<u>Search (#8) OR #9</u>	<u>357</u>
#11	<u>Search HTA[Title/Abstract]</u>	<u>1144</u>

#12	<u>Search technology assessment[Title/Abstract]</u>	<u>2822</u>
#13	<u>Search technology report[Title/Abstract]</u>	<u>13</u>
#14	<u>Search systematic review[Title/Abstract]</u>	<u>30177</u>
#15	<u>Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]</u>	<u>36031</u>
#16	<u>Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]</u>	<u>38046</u>
#17	<u>Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]</u>	<u>3316</u>
#18	<u>Search (((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17</u>	<u>64185</u>
#19	<u>Search (#18) AND #7</u>	<u>206</u>
#20	<u>Search (#19) OR #10</u>	<u>409</u>
#21	<u>Search (#19) OR #10 Limits: Publication Date from 2007 to 2012</u>	<u>208</u>

→ Nach Dublettenkontrolle wurden 199 Reviews in die RefMan-Datenbank importiert.

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 02.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	<u>Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]</u>	<u>25334</u>
#4	<u>Search Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]</u>	<u>21934</u>
#5	<u>Search (#3) OR #4</u>	<u>30704</u>
#6	<u>Search (advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]</u>	<u>325375</u>
#7	<u>Search (#5) AND #6</u>	<u>9366</u>
#8	<u>Search (#5) AND #6 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2007 to 2012</u>	<u>12</u>

→ nach Dublettenkontrolle wurden keine zusätzlichen Treffer in Datenbank aufgenommen.

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC (ggf. weitere HTA- und Leitlinien-Organisationen, Fachgesellschaften und mit der freien Internetsuche ...) per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Carcinoma, Non-Small-Cell Lung, Non-Small-Cell Lung Cancer und Non-Small-Cell Lung Carcinoma in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 266 Dokumente/ Quellen.

Referenzliste:

- Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM.** Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19 (1): e9-e15.
- Azzoli CG, Giaccone G, Temin S.** American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (1): 39-43.
- Bonfill C, X, Serra C, Sacristan M, Nogué M, Losa F, Montesinos J.** Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD002804.
- Cheng S, Haynes AE, Robinson A, Ung YC.** Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=88769>, Zugriff am 02.04.2012 2011.
- D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E.** Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5 v116-v119.
- Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS.** Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43 (2): 183-94.
- Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le CT, Pignon JP.** Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (4).
- Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie. AWMF Leitlinien-Register Nr 002-007 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention__Diagnostik__Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf Zugriff am 30.03.2012 2010.
- Di Maio M., Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C.** Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836-43.
- Dutch Lung Cancer Study Group.** Niet kleincellig longcarcinoom. Nation-wide guideline, Version 1.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=396, Zugriff am 30.03.2012 2004.
- Dutch Lung Cancer Study Group.** Niet-kleincellig longcarcinoom, version 2.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>, Zugriff am 30.03.2012 2011.
- Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK, and the Lung Cancer Disease Site Group (DSG).** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s.pdf>, Zugriff am: 03.04.2012 2006.
- Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R.** Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011; 22 (7): 1507-19.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18 (12): 2354-62.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de MF, von PJ, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA, Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1589-97.

Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2011; 50 (4): 582-8.

Lester JF, Macbeth F, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer, Status: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD002143.

McLeod C, Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Dundar Y, Proudlove C, Davis H, Green J, Macbeth F, Stevenson J, Walley T, Dickson R. Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess* 2009; 13 Suppl 1 41-7.

National Health and Medical Research Council. Lung Cancer - Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp97.pdf, Zugriff am 30.03.2012 2004.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer, Stand: 2010. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010.

Noble J, Ellis P, Mackay JA, Evans WK, and members of the Lung Cancer Disease Site Group (DSG). Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverid=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s.pdf>, Zugriff am: 03.04.2012 2006.

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-53.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. The role of vandetanib in the second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *Lung* 2011; 189 (6): 437-43.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012.

Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69 (1): 99-106.

Shepherd FA, Douillard JY, Blumenschein GR, Jr. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: novel approaches to improve patient outcome. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (10): 1763-73.

Stahel R, Thatcher N, Fruh M, Le PC, Postmus PE, Sorensen JB, Felip E. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22 (9): 1973-80.

3. Auswertungen der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen

IQWiG-Berichte – Nr. 162

Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib)

Addendum

Auftrag: A13-13
Version: 1.0
Stand: 15.04.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.04.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-13

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Christoph Schürmann
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Crizotinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Crizotinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	2
2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung	2
2.2 Verzerrungspotenzial	4
2.3 Ergebnisse	5
3 Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	16
4 Literatur	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich - Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	4
Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Responderanalysen) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	11
Tabelle 4: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	13
Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BSC	best supportive care
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	non small cell lung cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 15.11.2012 mit der Nutzenbewertung von Crizotinib gemäß § 35a SGBV beauftragt (Auftragsnummer A12-15). Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Der G-BA hat die Dossierbewertung des IQWiG vom 13.02.2013 [1] am 15.02.2013 zur Stellungnahme veröffentlicht.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pU am 07.03.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt. Der G-BA hat das IQWiG am 02.04.2012 mit der Bewertung der Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (Morbidität) und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Dossier und aus der Stellungnahme des pU beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA.

Das vorliegende Addendum zum Auftrag A12-15 wurde anhand folgender Datenquellen erstellt:

- Dossier des pU vom 15.11.2012 [2]
- Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens am 07.03.2013 vom pU nachgereichte Unterlagen (insbesondere der Studienbericht der Studie PROFILE 1007 sowie zusätzlich Analysen dieser Studie, die der pU für die Stellungnahme angefertigt hat, Zitate 17 und 23 in [3])

Das vorliegende Addendum beschreibt zunächst die vom pU vorgelegten Analysen und begründet die Auswahl der Analysen für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Endpunkte Symptomatik (als Ausprägung der Morbidität) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Anschließend werden die Ergebnisse beschrieben und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmt.

2 Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Mit der Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG hat der pU ergänzende Angaben zu Ergebnissen für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D aus der Studie PROFILE 1007 vorgelegt.

Der QLQ-C30 erfasst neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität generelle Symptome einer Krebserkrankung, der QLQ-LC13 ergänzt diese Erhebung um spezifische Symptome bei Lungenkrebs. Der EQ-5D ist ein Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Symptomskalen des QLQ-C30 und des QLQ-LC13 werden für die Bewertung der Morbidität (Symptomatik) herangezogen. Die weiteren Skalen des QLQ-C30 sowie der EQ-5D werden für die gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet.

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, eignet sich die Studie PROFILE 1007 zur Untersuchung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) in der Chemotherapie-Population. Das ist eine Population von Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchiakarzinom (NSCLC), bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein). Die Studie kann keine Aussage machen zum Vergleich von Crizotinib und best-supportive-care (BSC) für Patienten in der BSC-Population, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Population hat der pU mit der Stellungnahme keine neuen Daten vorgelegt. Das vorliegende Addendum kann deshalb ausschließlich Aussagen zur Chemotherapie-Population machen.

2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung

Für die Symptomskalen des QLQ-C30 und des QLQ-LC13 präsentiert der pU Auswertungen für verschiedene Operationalisierungen: Im statistischen Analyseplan vorgesehen war die Analyse eines kombinierten Endpunkts, nämlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome Schmerz (Brust), Husten oder Atemnot. Als Verschlechterung wurde eine negative Änderung um mindestens 10 Punkte auf einer der betreffenden Skalen des Fragebogens QLQ-LC13 angesehen. Der pU bewertet eine Veränderung von 10 Punkten als relevant, was durch Verweis auf eine Studie, in der dies empirisch gezeigt wurde, adäquat begründet wird [4]. Neben den Ergebnissen für den kombinierten Endpunkt werden auch die der einzelnen Komponenten dargestellt. Da der kombinierte Endpunkt nur einen Teil der Symptomatik erfasst, beschreiben die Ergebnisse keinen generellen Zusatznutzen bezüglich der Symptomatik, sondern ausschließlich einen Zusatznutzen bezogen auf die eingeschlossenen Symptome.

Über die Auswertung dieses kombinierten Endpunkts hinaus liegen sowohl für die Symptom-Subskalen des QLQ-C30 wie auch für die des QLQ-LC13 gemäß Analyseplan Auswertungen

der mittleren Änderungen von Studienbeginn bis Studienende vor (stetiges Effektmaß Mittelwertdifferenz). Eine begründete Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied steht nicht zur Verfügung. Der pU verwendet für die Interpretation von relevanten Effekten für die einzelnen Symptome in Ergänzung zum Analyseplan Responderanalysen mit dem validierten Responsekriterium von 10 Punkten [4]. Er legt zwei Arten von Auswertungen vor, in denen dieses Response-Kriterium von 10 Punkten zur Verbesserung der Symptome verwendet wird. In der einen Analyse werden die Anteile der Patienten untersucht, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben. Diese Auswertung in Form einer Responderanalyse stellt ein adäquates Vorgehen zur Interpretation von Skalen dar [5]. In der zweiten Analyse werden die Häufigkeiten der Behandlungszyklen betrachtet, in denen ein Patient eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten angibt. Der pU präsentiert die Differenz dieser Häufigkeiten (Raten) zwischen den Behandlungsgruppen (allerdings fehlen Angaben zu den Raten in den jeweiligen Behandlungsgruppen). Im vorliegenden Addendum wird zunächst die ursprünglich geplante Analyse der stetigen Daten präsentiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens werden dann die Responderanalysen nach der erstgenannten Definition herangezogen. Ergänzend sei angemerkt, dass die Ergebnisse dieser Responderanalysen mit denen der Ratendifferenzen hinsichtlich der Signifikanz der Ergebnisse übereinstimmen und somit konsistent scheinen (ohne weitere Darstellung).

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D untersucht. Für die betreffenden Subskalen des QLQ-C30 liegen Auswertungen von Mittelwertdifferenzen, Responderanalysen und Ratendifferenzen wie bei den symptombezogenen Skalen (s. o.) vor. Entsprechend werden für die Bewertung nur die Responderanalysen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für den EQ-5D liegen für die Einzelkomponenten Auswertungen vor, für die der Anteil der Patienten errechnet wurde, die die jeweiligen Antwortkategorien (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) wählten. Die vorliegenden Analyseergebnisse beziehen jedoch nur einen geringen Teil der Patienten ein, nämlich derjenigen, die die Therapie während der Studie beendet haben (etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten). Wegen des hohen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind, können diese Analysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens verwendet werden. Daneben präsentiert der pU Analysen von Mittelwertsdifferenzen für den Summenscore und die visuelle Analogskala. Diese Ergebnisse werden für die Bewertung ebenfalls nicht berücksichtigt. Der Summenscore kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Die visuelle Analogskala bildet einen globalen Gesundheitsstatus ab. Das zugehörige Ergebnis wird nicht bewertet, da der Aspekt bereits durch die entsprechende Subskala des QLQ-C30 abgebildet wird. Ergänzend sei angemerkt, dass die Effektschätzer beider Skalen bezüglich statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz übereinstimmen.

In alle oben genannten Auswertungen gingen Beobachtungen von Patienten höchstens bis zum ersten der folgenden Ereignisse ein: a) Progression, b) Abbruch der Behandlung, c) Ende

der Beobachtung unter Behandlung ein. Damit können die beobachteten Effekte nicht auf den Zeitraum nach Progression übertragen werden und beschreiben lediglich die Behandlungseffekte, solange keine Progression nach den Kriterien der Studie stattfindet.

2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 1 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (zur Begründung siehe Dossierbewertung A12-15 [1]) sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Verzerrungspotenzial ist bereits auf Studienebene hoch. Endpunktbezogen ist das Verzerrungspotenzial insbesondere wegen der fehlenden Verblindung und des hohen Anteils von Patienten, die die Chemotherapie frühzeitig abbrechen, als hoch anzusehen.

Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich - Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Studie	Studienebene	Endpunkte			
		Verschlechterung der Symptomatik ^a	Verbesserung der Symptomatik ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifische Instrumente) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument EQ-5D)
PROFILE 1007	hoch	hoch ^d	hoch ^d	hoch ^d	- ^e

a: Zeit bis zur Verschlechterung mindestens eines der Symptome Schmerzen (Brust), Atemnot oder Husten, gemessen als Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf einer der betreffenden Skalen des EORTC QLQ-LC13

b: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13); 2 Auswertungen: stetige Daten und Responderanalyse (als Response galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zum Studienbeginn)

c: gemessen über die Skalen zur Lebensqualität des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30

d: Das Verzerrungspotenzial ist bereits auf Studienebene hoch. Insbesondere ist das Verzerrungspotenzial endpunktbezogen wegen der fehlenden Verblindung und des hohen Anteils von Patienten, die die Chemotherapie frühzeitig abbrechen, als hoch anzusehen.

e: Für die Einzelkomponenten des EQ-5D lagen nur Ergebnisse vor, bei denen ein hoher Patientenanteil (> 30%) nicht berücksichtigt war. Die Ergebnisse zu Summenscore und visueller Analogskala werden in dieser Nutzenbewertung nicht betrachtet.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: EuroQol-5D; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Da für die Bewertung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur eine Studie vorlag und die Aussagekraft zusätzlich durch ein hohes Verzerrungspotenzial abgeschwächt war, konnten aus den Daten maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.3 Ergebnisse

Tabelle 2 stellt die stetigen Daten zu Symptomskalen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die Responderanalysen zur Symptomatik (alle Skalen) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den kombinierten Endpunkt zur Symptomatik.

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Endpunktkategorie	Crizotinib			Chemotherapie			Crizotinib vs. Chemotherapie	
	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	Mittelwert-differenz ^c [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert
PROFILE 1007								
Morbidität								
EORTC QLQ C30 Symptomskalen^c								
Müdigkeit	162	38,3 [34,5; 42]	-7,18 [-10,12; -4,24]	151	36,1 [32,2; 40]	4,73 [0,94; 8,51]	-11,91 [-16,7; -7,12] p < 0,001	-0,55 [-0,78; -0,33] p < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	162	8,4 [6,2; 10,6]	1,96 [0,11; 3,82]	151	11,7 [8,9; 14,4]	1,38 [-1,35; 4,11]	0,58 [-2,72; 3,89] p = 0,729	0,04 [-0,18; 0,26] p = 0,728
Schmerzen	162	23,9 [20,1; 27,7]	-10,19 [-12,93; -7,45]	151	28,0 [23,8; 32,2]	2,70 [-0,88; 6,28]	-12,89 [-17,4; -8,38] p < 0,001	-0,63 [-0,86; -0,41]; p < 0,001
Atemnot	162	31,1 [26,8; 35,5]	-10,66 [-13,75; -7,58]	150	32,5 [28,2; 36,9]	2,22 [-1,86; 6,31]	-12,89 [-18,01; -7,77] p < 0,001	-0,56 [-0,78; -0,33] p < 0,001
Schlaflosigkeit	161	22,6 [18,5; 26,6]	-7,03 [-9,59; -4,48]	151	27,8 [23,6; 32]	1,57 [-1,86; 5]	-8,61 [-12,88; -4,33] p < 0,001	-0,45 [-0,67; -0,22] p < 0,001
Appetitverlust	162	24,4 [20; 28,9]	-5,23 [-7,83; -2,64]	151	23,3 [18,9; 27,7]	-0,07 [-3,52; 3,38]	-5,17 [-9,48; -0,85] p = 0,019	-0,27 [-0,49; -0,04] p = 0,019

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Crizotinib			Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie		
	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	Mittelwert-differenz ^c [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität								
EORTC QLQ C30 Symptomskalen^d								
Verstopfung	161	14,8 [11; 18,7]	9,28 [6,27; 12,3]	150	16,9 [13; 20,7]	1,50 [-2,71; 5,71]	7,78 [2,61; 12,96] p = 0,003	0,33 [0,11; 0,56] p = 0,003
Diarrhoe	162	9,7 [6,8; 12,6]	9,60 [6,86; 12,35]	150	7,8 [5,3; 10,3]	-1,39 [-5,02; 2,23]	11,00 [6,46; 15,53] p < 0,001	0,54 [0,31; 0,76] p < 0,001
Finanzielle Schwierigkeiten ^e	162	28,5 [23,4; 33,6]	-8,08 [-11,07; -5,08]	149	27,3 [22,5; 32,1]	-3,74 [-7,58; 0,09]	-4,33 [-9,2; 0,53] p = 0,081	-0,20 [-0,42; 0,02] p = 0,080
EORTC QLQ LC13 Symptomskalen^e								
Atemnot	161	27,2 [23,8; 30,5]	-7,34 [-9,86; -4,82]	150	26,9 [23,2; 30,5]	5,01 [1,89; 8,12]	-12,34 [-16,34; -8,34] p < 0,001	-0,67 [-0,91; -0,46] p < 0,001
Schmerz (Brust)	160	18,8 [15,3; 22,3]	-11,51 [-13,94; -9,09]	148	24,0 [19,7; 28,3]	1,60 [-1,58; 4,78]	-13,11 [-17,11; -9,11] p < 0,001	-0,73 [-0,96; -0,50] p < 0,001
Schmerz (Arm und Schulter)	161	16,3 [12,5; 20,0]	-9,66 [-12,17; -7,15]	149	19,5 [15,1; 23,8]	1,58 [-1,71; 4,87]	-11,24 [-15,39; -7,10] p < 0,001	-0,60 [-0,83; -0,38] p < 0,001
Schmerz (andere)	160	23,1 [18,9; 27,3]	-10,12 [-13,24; -7]	145	31,4 [26,7; 36,2]	0,55 [-3,54; 4,63]	-10,67 [-15,82; -5,52] p < 0,001	-0,46 [-0,68; -0,24] p < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	N ^a	Crizotinib		N ^a	Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie	
		Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]		Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	Mittelwert-differenz ^c [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität								
EORTC QLQ LC13 Symptomskalen^c								
Husten	161	38,2 [34; 42,4]	-17,83 [-20,53; -15,13]	150	42,2 [37,3; 47]	-5,23 [-8,73; -1,73]	-12,60 [-17,02; -8,18] p < 0,001	-0,63 [-0,86; -0,41] p < 0,001
Mundschmerzen	161	5,5 [3,1; 7,9]	1,46 [-0,38; 3,30]	150	6,4 [3,5; 9,2]	6,85 [4,54; 9,17]	-5,39 [-8,35; -2,44] p < 0,001	-0,41 [-0,63; -0,18] p < 0,001
Schluckbeschwerden	161	7,1 [4,6; 9,6]	0,23 [-1,35; 1,82]	150	8,6 [5,4; 11,9]	3,20 [0,99; 5,40]	-2,96 [-5,68; -0,24] p = 0,033	-0,24 [-0,46; -0,02] p = 0,033
Periphere Neuropathie	161	14,0 [10,6; 17,4]	1,73 [-1,43; 4,88]	150	17,7 [13,5; 21,9]	9,19 [5,15; 13,22]	-7,46 [-12,58; -2,34] p = 0,004	-0,32 [-0,55; -0,10] p = 0,004
Haarausfall	160	17,4 [12,6; 22,1]	-11,47 [-14,39; -8,55]	150	16,9 [12,3; 21,5]	4,27 [0,25; 8,28]	-15,74 [-20,7; -10,77] p < 0,001	-0,70 [-0,93; -0,48] p = < 0,001
Bluthusten	161	2,4 [1,0; 3,9]	-1,37 [-2,84; 0,10]	150	3,7 [1,8; 5,6]	2,25 [0,37; 4,13]	-3,62 [-6,01; -1,23] p = 0,003	-0,34 [-0,56; -0,11] p = 0,003

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	N ^a	Crizotinib		N ^a	Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie	
		Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]		Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	Mittelwert-differenz ^c [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ C30^f								
globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbez. Lebensqualität	162	57,2 [53,9; 60,5]	4,41 [1,65; 7,16]	151	58,1 [54,6; 61,5]	-5,43 [-8,93; -1,93]	9,84 [5,39; 14,28] p < 0,001	0,49 [0,27; 0,72] p < 0,001
körperliche Funktion	162	76,3 [73,1; 79,5]	4,34 [1,88; 6,80]	151	75,8 [72,4; 79,2]	-5,76 [-8,91; -2,61]	10,11 [6,12; 14,10] p < 0,001	0,56 [0,34; 0,79] p < 0,001
Rollenfunktion	162	69,3 [64,9; 73,7]	1,92 [-1,24; 5,08]	151	66,6 [61,9; 71,2]	-6,83 [-10,94; -2,71]	8,75 [3,57; 13,92] p < 0,001	0,38 [0,15; 0,60] p = 0,001
emotionale Funktion	162	74,5 [71,3; 77,8]	6,85 [4,41; 9,30]	151	73,7 [70,4; 76,9]	1,80 [-1,37; 4,96]	5,06 [1,06; 9,06] p = 0,013	0,28 [0,06; 0,50] p = 0,013
kognitive Funktion	162	85,6 [82,7; 88,4]	0,05 [-2,27; 2,38]	151	83,6 [80,2; 87,1]	-3,61 [-6,65; -0,57]	3,67 [-0,16; 7,49] p = 0,061	0,21 [-0,01; 0,43] p = 0,060
soziale Funktion	162	68,0 [63,7; 72,2]	6,31 [2,96; 9,67]	151	67,1 [62,6; 71,6]	-2,45 [-6,64; 1,75]	8,76 [3,40; 14,12] p = 0,001	0,36 [0,14; 0,59] p = 0,001
EQ-5D	Keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar							

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende für die „PRO Evaluable“ Auswertungspopulation, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
b: Werte zu Studienbeginn aus einer Auswertung der PRO Evaluable Population (Crizotinib: N = 165, Chemotherapie: N = 162, bei einzelnen Skalen Abweichungen um +/- 1 Patient in jeder Behandlungsgruppe)
c: Schätzer aus einem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM, Modell mit gemischten Effekten) mit folgenden Variablen: Intercept, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion, Baseline EORTC QLQ C39 bzw. LC13 Wert (plus Dauer seit der ersten Dosisgabe als zufälliger Effekt)
d: EORTC QLQ C30 Symptomskalen, Spannweite 0-100; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Symptomatik; negative Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Crizotinib
e: EORTC QLQ LC13 Symptomskalen, Spannweite 0-100; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Symptomatik; negative Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Crizotinib
f: EORTC QLQ C30 Funktionsskalen, Spannweite 0-100; höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Funktionalität, positive Effekte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Crizotinib
g: finanzielle Schwierigkeiten sind Bestandteil des Fragebogens, werden aber nicht als Teil der Morbidität (Symptomatik) betrachtet
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C 30; EQ-5D: EuroQol-5D; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 3: Ergebnisse (Responderanalysen) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Instrument Subskala	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Verbesserung der Symptomatik)					
Müdigkeit	162	75 (46,3)	151	31 (20,5)	2,26 [1,58; 3,22] p < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	162	25 (15,4)	151	28 (18,5)	0,83 [0,51; 1,36] p = 0,463
Schmerzen	162	71 (43,8)	151	31 (20,5)	2,13 [1,49; 3,06] p < 0,001
Atemnot	162	66 (40,7)	151	31 (20,5)	1,98 [1,38; 2,86]; p = < 0,001
Schlaflosigkeit	161	53 (32,9)	151	39 (25,8)	1,27 [0,90; 1,81] p = 0,170
Appetitverlust	162	53 (32,7)	151	31 (20,5)	1,59 [1,09; 2,34] p = 0,015
Verstopfung	161	22 (13,7)	150	31 (20,7)	0,66 [0,40; 1,09] p = 0,101
Diarrhoe	162	22 (13,6)	150	23 (15,3)	0,89 [0,52; 1,52] p = 0,660
Finanzielle Schwierigkeiten ^d	162	51 (31,5)	149	30 (20,1)	1,56 [1,06; 2,31] p = 0,023
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (Verbesserung der Symptomatik)					
Atemnot	161	63 (39,1)	150	26 (17,3)	2,26 [1,51; 3,36] p < 0,001
Schmerz (Brust)	160	64 (40,0)	148	33 (22,3)	1,79 [1,26; 2,56] p = 0,001
Schmerz (Arm oder Schulter)	161	54 (33,5)	149	29 (19,5)	1,72 [1,16; 2,55] p = 0,005
Schmerz (andere)	160	62 (38,8)	145	46 (31,7)	1,22 [0,90; 1,66] p = 0,200
Husten	161	89 (55,3)	150	50 (33,3)	1,66 [1,27; 2,16] p < 0,001
Mundschmerzen	161	12 (7,5)	150	11 (7,3)	1,02 [0,46; 2,23] p = 0,968
Schluckbeschwerden	161	22 (13,7)	150	12 (8,0)	1,71 [0,88; 3,33] p = 0,110
Periphere Neuropathie	161	25 (15,5)	150	24 (16,0)	0,97 [0,58; 1,62] p = 0,909

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Responderanalysen) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Instrument	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	
Morbidität					
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (Verbesserung der Symptomatik)					
Haarausfall	160	45 (28,1)	150	29 (19,3)	1,45 [0,97; 2,19] p = 0,070
Bluthusten	161	9 (5,6)	150	9 (6,0)	0,93 [0,38; 2,28] p = 0,877
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)					
Globaler Gesundheitsstatus	162	69 (42,6)	150	31 (20,7)	2,06 [1,44; 3,00] p < 0,001
Körperliche Funktion	162	44 (27,2)	151	18 (11,9)	2,28 [1,38; 3,76] p = 0,001
Rollenfunktion	162	50 (30,9)	151	22 (14,6)	2,12 [1,35; 3,32] p = 0,001
Emotionale Funktion	162	60 (37,0)	150	36 (24,0)	1,54 [1,09; 2,19] p = 0,013
Kognitive Funktion	162	31 (19,1)	150	28 (18,7)	1,03 [0,65; 1,62] p = 0,916
Soziale Funktion	162	67 (41,4)	150	40 (26,7)	1,55 [1,12; 2,13] p = 0,006
EQ-5D					
Einzelkomponenten	Keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar				
a: Als Ereignis galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. b: Eigene Berechnungen (asymptotisch) c: Chi-Quadrat-Test (asymptotisch) d: finanzielle Schwierigkeiten sind Bestandteil des Fragebogens, werden aber nicht als Teil der Morbidität (Symptomatik) betrachtet KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Endpunktkategorie Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) Mediane Zeit ohne Verschlechterung in Monaten [95 % KI]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) Mediane Zeit ohne Verschlechterung in Monaten [95 % KI]	
Morbidität					
Verschlechterung^a bzgl. Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot					
	162	91 (56,2) 5,6 [3,4; 11,0]	151	111 (73,5) 1,4 [1,0; 1,8]	0,54 [0,40; 0,71]; p < 0,001
Verschlechterung ^b bzgl. Schmerz (Brust)	162	39 (24,1) 20,8 [18,7; n. b.]	151	62 (41,1) 9,9 [4,9; n. b.]	0,36 [0,24; 0,54]; p < 0,001
Verschlechterung ^b bzgl. Husten	162	49 (30,2) 18,8 [12,5; 22,9]	151	48 (31,8) n. b. [8,8; n. b.]	0,73 [0,49; 1,09]; p = 0,123
Verschlechterung ^b bzgl. Atemnot	162	71 (43,8) 13,8 [6,2; 18,8]	151	87 (57,6) 2,5 [1,8; 4,2]	0,55 [0,40; 0,76]; p < 0,001
a: Operationalisiert als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei mindestens einer der zugehörigen Skalen des EORTC QLQ-LC13. b: Operationalisiert als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei der zugehörigen Skala des EORTC QLQ-LC13. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar					

Ergebnisse zur Symptomatik

Der Gruppenvergleich der stetigen Daten (Tabelle 2) zeigt für den EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Crizotinib bezüglich Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit und Appetitverlust. Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Crizotinib wird für Verstopfung und Diarrhoe beobachtet. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben sich für Übelkeit und Erbrechen.

Der EORTC QLQ-LC13 zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Crizotinib für alle von diesem Fragebogen erfassten Symptome, d.h. für Schmerzen (Brust, Arm und Schulter, andere), Atemnot, Husten, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall und Bluthusten. Damit sind die Ergebnisse des QLQ-LC13 mit denen des QLQ-C30 in den überlappenden Bereichen konsistent.

Für die Interpretation der Ergebnisse zur Symptomatik zur Beschreibung eines Zusatznutzens werden die Responderanalysen herangezogen (Tabelle 3). Da das in Tabelle 3 verwendete Responsekriterium nur bei einer Verbesserung der Symptomatik erreicht wird, können mit diesen Analysen keine Effekte hinsichtlich einer Verschlechterung der Symptomatik sichtbar gemacht werden. Die Responderanalysen bilden deshalb den statistisch signifikanten Nachteil von Crizotinib für Verstopfung und Diarrhoe, der in der Analyse der stetigen Daten sichtbar wird, nicht ab. Die Analyse der stetigen Daten für Verstopfung und Diarrhoe zeigt im Mittel in der Crizotinib-Gruppe eine deutliche Verschlechterung an, während diese Symptomatik im Mittel in der Chemotherapie-Gruppe annähernd unverändert bleibt. Eine Beurteilung der Effektgröße der stetigen Daten auf Basis von Hedges' g zeigt zudem für Diarrhoe einen relevanten Effekt an, da das 95 % - Konfidenzintervall vollständig oberhalb einer Irrelevanzgrenze von 0,2 liegt (siehe Tabelle 2). Da die Effekte zur Verstopfung und zur Diarrhoe jedoch bereits unter den unerwünschten Ereignissen abgebildet sind (siehe Dossierbewertung vom 13.02.2013 [1]), wird die Betrachtung der Verbesserung der Symptomatik in der Responderanalyse als ausreichend eingeschätzt.

Die Responderanalysen (Tabelle 3), die den Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik beschreiben, zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie für die Symptome Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot und Appetitverlust aus dem QLQ-C30 sowie für Atemnot, Schmerzen (Brust, Arm und Schulter) und Husten aus dem QLQ-LC13. Damit gibt es in der Chemotherapie-Population einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich mit der Chemotherapie für die oben genannten Ausprägungen der Symptomatik.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, die durch den kombinierte Endpunkt aus Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot festgelegt ist (Tabelle 4), zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizotinib. Auch aus dieser Analyse ergibt sich in der Chemotherapie-Population ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bezüglich der in dem kombinierten Endpunkt enthaltenen Symptomatik.

Die Symptomatik wurde in der Studie PROFILE 1007 jeweils nur bis zur Progression der Erkrankung erhoben. Die Aussagen zum Zusatznutzen gelten deshalb nur für den Zeitraum bis zur Progression der Erkrankung. Die Analysen zeigen damit unter Crizotinib einen höheren Anteil von Patienten, die in der Zeit bis zur Progression der Erkrankung eine Verbesserung von Symptomatik erreichen. Darüber hinaus war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik vor der Progression verlängert.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für Krebspatienten entwickeltes Instrument, das 6 Subskalen zur Lebensqualität enthält. Diese werden separat ausgewertet. Daher werden Ergebnisse zur Lebensqualität, die über dieses krankheitsspezifische Instrument gemessen wurden, zunächst separat betrachtet. Interpretiert werden sie jedoch in der Gesamtschau der Ergebnisse der Einzelskalen.

Der Vergleich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Crizotinib für alle Skalen mit Ausnahme der kognitiven Funktion (Tabelle 2).

Die Responderanalyse des QLQ-C30 (Tabelle 3) beschreibt den Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten auf den jeweiligen Skalen erreichten. Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizotinib für alle Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Ausnahme der kognitiven Funktion. Insgesamt gibt es deshalb in der Chemotherapie-Population einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur bis zur Progression der Erkrankung erhoben wurde, gilt diese Aussage für den Zeitraum bis zum Progress.

3 Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf der in Abschnitt 2.3 präsentierten Datenlage. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [6].

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population), ergab die Bewertung einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Symptomatik (Morbidität) und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Um das Ausmaß des Zusatznutzens einzuschätzen, wird zunächst anhand der Ausprägung der Symptomatik zu Studienbeginn entschieden, ob die in der herangezogenen Studie untersuchte Symptomatik schwer oder nicht schwer ausgeprägt war. Weil Ausgangswerte von 33 bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 eine gering ausgeprägte Symptomatik bedeuten und die beobachteten Mittelwerte durchgehend unter oder nur geringfügig über diesem Wert lagen (siehe Tabelle 2), wird die Symptomatik in der Studie PROFILE 1007 als nicht schwer eingeschätzt.

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population), hat der pU auch im Stellungnahmeverfahren keine Daten vorgelegt.

Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
EORTC QLQ C30: Verbesserung der Symptomatik		
Müdigkeit	RR ^f : 2,26 [1,58; 3,22] RR ^g : 0,44 [0,31; 0,63] 46,3 % vs. 20,5 % p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (für die Symptome Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot)
Übelkeit und Erbrechen	RR ^f : 0,83 [0,51; 1,36] 15,4 % vs. 18,5 % p = 0,463	
Schmerzen	RR ^f : 2,13 [1,49; 3,06] RR ^g : 0,47 [0,33; 0,67] 43,8 % vs. 20,5 % p < 0,001	
Atemnot	RR ^f : 1,98 [1,38; 2,86] RR ^g : 0,50 [0,35; 0,73] 40,7 % vs. 20,5 % p < 0,001	
Schlaflosigkeit	RR ^f : 1,27 [0,90; 1,81] 32,9 % vs. 25,8 % p = 0,170	
Appetitverlust	RR ^f : 1,59 [1,09; 2,34] RR ^g : 0,63 [0,43; 0,92] 32,7 % vs. 20,5 % p = 0,015	
Verstopfung	RR ^f : 0,66 [0,40; 1,09] 13,7 % vs. 20,7 % p = 0,101	
Diarrhoe	RR ^f : 0,89 [0,52; 1,52] 13,6 % vs. 15,3 % p = 0,660	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
EORTC QLQ LC13: Verbesserung der Symptomatik		
Atemnot	RR ^f : 2,26 [1,51; 3,36] RR ^g : 0,44 [0,30; 0,66] 39,1 % vs. 17,3 % p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (für die Symptome Atemnot, Schmerzen, Husten)
Schmerz (Brust)	RR ^f : 1,79 [1,26; 2,56] RR ^g : 0,56 [0,39; 0,80] ^e 40,0 % vs. 22,3 % p = 0,001	
Schmerz (Arm oder Schulter)	RR ^f : 1,72 [1,16; 2,55] RR ^g : 0,58 [0,39; 0,86] 33,5 % vs. 19,5 % p = 0,005	
Schmerz (andere)	RR ^f : 1,22 [0,90; 1,66] 38,8 % vs. 31,7 % p = 0,200	
Husten	RR ^f : 1,66 [1,27; 2,16] RR ^g : 0,60 [0,46; 0,79] 55,3 % vs. 33,3 % p < 0,001	
Mundschmerzen	RR ^f : 1,02 [0,46; 2,23]; 7,5 % vs. 7,3 % p = 0,968	
Schluckbeschwerden	RR ^f : 1,71 [0,88; 3,33]; 13,7 % vs. 8,0 % p = 0,110	
Periphere Neuropathie	RR ^f : 0,97 [0,58; 1,62]; 15,5 % vs. 16,0 % p = 0,909	
Haarausfall	RR ^f : 1,45 [0,97; 2,19]; 28,1 % vs. 19,3 % p = 0,070	
Bluthusten	RR ^f : 0,93 [0,38; 2,28]; 5,6 % vs. 6,0 % p = 0,877	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
EORTC QLQ LC 13: Verschlechterung der Symptomatik		
Kombinierter Endpunkt aus Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot	HR: 0,54 [0,40; 0,71] 56,2 % vs. 73,5 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (für die Symptome Schmerzen, Husten, Atemnot)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30)		
▫ Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität	RR ^f : 2,06 [1,44; 3,00] RR ^s : ,49 [0,34; 0,70] 42,6 % vs. 20,7 % p < 0,001	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
▫ Körperliche Funktion	RR ^f : 2,28 [1,38; 3,76] RR ^s : 0,44 [0,27; 0,72] 27,2 % vs. 11,9 % p = 0,001	
▫ Rollenfunktion	RR ^f : 2,12 [1,35; 3,32] RR ^s : 0,47 [0,30; 0,74] 30,9 % vs. 14,6 % p = 0,001	
▫ Emotionale Funktion	RR ^f : 1,54 [1,09; 2,19] RR ^s : 0,65 [0,46; 0,92] 37,0 % vs. 24,0 % p = 0,013	
▫ Kognitive Funktion	RR ^f : 1,03 [0,65; 1,62] 19,1 % vs. 18,7 % p = 0,916	
▫ Soziale Funktion	RR ^f : 1,55 [1,12; 2,13] RR ^s : 0,64 [0,47; 0,89] 41,4 % vs. 26,7 % p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Generisches Instrument (EQ-5D)	keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Scores um im Mittel mindestens 10 Punkte während der Behandlungsdauer (Zeit bis zur Progression oder bis zum Studienende bzw. Datenschnitt) d: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei mindestens einer der zugehörigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 für Schmerzen, Husten oder Atemnot e: obere Grenze des 95 % KI: 0,795 f: eigene Berechnung (asymptotisch), Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie. g: eigene Berechnung (asymptotisch), Ereignisanteil Chemotherapie vs. Crizotinib (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens). EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C 30; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; KI_u: untere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko;</p>
--

In der Kategorie Morbidität liegt ein Zusatznutzen von Crizotinib mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Dieser Zusatznutzen bezieht sich auf die Symptomatik mit den Ausprägungen Atemnot, Schmerzen und Husten. Der pU bewertet den Zusatznutzen bezüglich der Symptomatik ebenfalls als beträchtlich, geht allerdings von einem Hinweis anstelle eines Anhaltspunkts aus.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein Zusatznutzen von Crizotinib mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ vor. In den einzelnen Skalen wird (mit Ausnahme der kognitiven Funktion) ein geringes bis erhebliches Ausmaß erreicht. Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „beträchtlich“ eingestuft. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der für die einzelnen Skalen mit Ausnahme der kognitiven Funktion einen beträchtlichen Zusatznutzen (allerdings mit der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“) feststellt.

Der oben beschriebene Zusatznutzen von Crizotinib gilt jeweils für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population).**

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population)**, lagen keine Daten für einen Vergleich von Crizotinib mit BSC bezüglich der Morbidität (Symptomatik) bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Stellungnahme vor. Somit ist der Zusatznutzen von Crizotinib in der BSC-Population bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung, Auftrag A12-15 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 10.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 151). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
2. Pfizer Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib: Dossier [online]. [Zugriff: 10.04.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/#tab/dossier>.
3. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 151: Crizotinib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-15. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(1): 139-144.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 10.04.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.



Abteilung Fachberatung Medizin

**Bewertung der in der Stellungnahme vorgelegten
Ergebnisse zu dem Endpunkt: Nebenwirkungen nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2012-D-040 (Crizotinib)

Stand: 11.04.2013

Inhalt

1. Einführung	4
2. Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus der Stellungnahme	5
2.1. Die Häufigkeit des Auftretens unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Personenjahre (Verhältnis der Inzidenzraten)	5
2.2. Angaben zu dem Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes“	6
2.3. Der Schweregrad beobachteter Sehstörungen	8
2.4. Weitere UE/SUE Analysen	9
3. Bewertung der Unterlagen	10
3.1. Die Häufigkeit des Auftretens unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Personenjahre (Verhältnis der Inzidenzraten)	10
3.2. Angaben zu dem Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes“ ..	11
3.3. Weitere UE/SUE Analysen	11

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse pro Personenjahre (Safety Analysis Population).....</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle 2: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Safety Analysis Population)</i>	<i>6</i>
<i>Tabelle 3: Verteilung der einzelnen Sehstörungen nach ihrem Schweregrad (Safety Analysis Population)</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 4: Darstellung der Häufigkeit weiterer unerwünschter Ereignisse (Safety Population)</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 5: Ergebnisse der nachgereichten Unterlagen.....</i>	<i>12</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Verwendete Formel zur Berechnung der Inzidenzrate</i>	<i>10</i>
---	-----------

1. Einführung

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Crizotinib vom 13.02.2013 (Dossierbewertung A 12-15) in Bezug auf die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zu den Nebenwirkungen festgestellt, dass bei einigen Endpunkten eine hohe Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse besteht. Die Unsicherheit ergibt sich aus dem teils hohem Verzerrungspotenzials sowie fehlender weitergehender Analysen und Informationen.

Hinsichtlich der im Dossier vorgelegten Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wird insbesondere angemerkt, dass keine Auswertungen vorgelegt wurden, die es erlauben würden, die Dauer der Behandlung, die Weiterbehandlung nach Progression sowie den Zeitpunkt des Auftretens von unerwünschten Ereignissen zu berücksichtigen. Die Notwendigkeit derartiger Auswertungen ergibt sich aus der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen sowie des cross-overs in der zugrunde liegenden Studie.

Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH hat in seiner Stellungnahme zusätzliche Ergebnisse zu Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt und gibt in seiner Stellungnahme an, dass mit diesen zusätzlichen Ergebnissen die in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgeworfenen Fragen geklärt werden können.

Mit der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Fragestellungen adressiert:

- 1.) Bewertung der in der Stellungnahme von Pfizer Pharma GmbH vorgelegten Ergebnisse zu dem Endpunkt Nebenwirkungen.
- 2.) Eignung der gewählten Methodik zur Beantwortung der Fragestellungen aus der Nutzenbewertung des IQWiG.

2. Ergebnisse zu Nebenwirkungen aus der Stellungnahme

Im folgendem werden die nachgereichten Daten/Auswertungen des Herstellers näher erläutert.

2.1. Die Häufigkeit des Auftretens unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Personenjahre (Verhältnis der Inzidenzraten)

In seiner Nutzenbewertung folgt das IQWiG dem pU, dass die Auswertung der UEs insgesamt u.a. durch die längere Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Crizotinibgruppe, das Ergebnis potenziell verzerrt haben könnte. Dabei handelt es sich um einen medianen Unterschied von 4,7 Monaten zwischen den Behandlungsmethoden (Crizotinib 7,7 Monate vs. Chemotherapie 3 Monate). Das IQWiG bemängelt, dass der pU keine Auswertungen (Sensitivitätsanalysen) liefert, die erlauben, das Ausmaß der möglichen Verzerrung einzuschätzen beziehungsweise das Ergebnis für die unterschiedlich lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer zu adjustieren.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens greift der Hersteller diese Kritik auf und reicht diesbezüglich Auswertungen nach. Es handelt sich dabei um Inzidenzraten die anhand der Anzahl neuer Ereignisse (Inzidenz) und den dazugehörigen Personenjahren unter Beobachtung berechnet und schließlich ins Verhältnis gesetzt (siehe Tabelle 1) wurden. Die nachgereichten Diese Vorgehensweise wurde zum einen für die sechs vom IQWiG hervorgehobenen Einzelparameter (siehe Tabelle 4), zum anderen für die Endpunktparameter „Schwerwiegende UE - ohne fatale SUE wegen Progress“, „Schwerwiegende UE – ohne fatale SUE“, „Schwere UEs (CTC Grad 3 oder 4 UEs)“, angewandt. Letztere Auswertungen werden unter 2.4 näher erläutert. Bei der Kalkulation der Inzidenzrate wird die Zeit berücksichtigt, in der jedes Individuum tatsächlich unter dem Risiko stand ein Ereignis zu entwickeln, und beobachtet werden konnte. Diese Zeitdauer wird als Personenjahre (Jahre, die die Studienteilnehmer zur Studie beitragen) bezeichnet und für die gesamte Gruppe aufsummiert.

Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse pro Personenjahre (Safety Analysis Population)

Unerwünschtes Ereignis	Crizotinib (N=172)			Chemotherapie (N=171)			Verhältnis der Inzidenzraten [95%KI] p-Wert
	Anzahl Ereignisse N (%)	Personenjahre	Inzidenzrate (pro 1000 Jahre)	Anzahl Ereignisse N (%)	Personenjahre	Inzidenzrate (pro 1000 Jahre)	
Verstopfung	73 (42,4)	87,77	831,69	30 (17,5)	49,43	789,05	1,05 [0,72 ; 1,56] p=0,7903
Diarrhoe	103 (59,9)	55,75	1847,90	35 (19,3)	55,75	591,95	3,12 [2,11 ; 4,62] p=0,0001
Übelkeit	84 (48,7)	59,50	1577,48	84 (48,7)	41,90	1527,44	1,03 [0,75 ; 1,42] p=0,8425
Erbrechen	80 (46,5)	73,88	1082,92	30 (17,5)	53,49	580,95	1,93 [1,27 ; 2,94] p=0,0021
Eirkrankungen der Haut und des Uterinzubälzgewebes	80 (46,5)	92,98	849,29	75 (43,9)	41,45	1509,48	0,30 [0,25 ; 0,35] p=0,0001
Sichtstörungen	103 (59,9)	42,05	2449,43	16 (9,4)	59,61	288,41	9,33 [5,39; 15,45] p=0,0001

2.2. Angaben zu dem Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

Der Hersteller entgegnet mit dieser Auswertung der Kritik aus der Nutzenbewertung, dass keine bewertbaren Ergebnisse zu dem Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ vorgelegen haben. Grund der unvollständigen Angaben war laut pU, dass lediglich UEs ausgeführt wurden, die bei mehr als 15% der Patienten, in mindestens einem Behandlungsarm, aufgetreten waren. Diese Wahl der Darstellung führte dazu, dass lediglich zwei UEs („Hautausschläge“ und „Alopezie“) als MedRA Preferred Term der Organklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ dargestellt waren. In der nachgereichten Analyse werden nun die Häufigkeiten aller Erkrankungen die dieser Organklasse zugeordnet wurden, für alle Therapiegruppen, aufgezeigt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Safety Analysis Population)

	Crizotinib (N=172)	Pemetrexed (N=99)	Docetaxel (N=72)
	N (%)	N (%)	N (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	60 (34,9)	37 (37,4)	38 (52,8)
Acne	3 (1,7)	1 (1,0)	0 (0,0)
Alopecia	14 (8,1)	1 (1,0)	34 (47,2)
Asteatosis	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blisters	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Decubitus ulcer	3 (1,7)	1 (1,0)	0 (0,0)
Dermal cyst	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis acneiform	4 (2,3)	2 (2,0)	1 (1,4)
Dermatitis allergic	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,4)
Drug eruption	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dry skin	9 (5,2)	1 (1,0)	1 (1,4)
Eczema	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Erythema	5 (2,9)	4 (4,0)	1 (1,4)
Erythema multiforme	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperhidrosis	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ingrowing nail	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Nail discoloration	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (2,8)
Nail disorder	2 (1,2)	1 (1,0)	0 (0,0)
Nail dystrophy	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Nail hypertrophy	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nail ridging	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,4)
Night sweats	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Onychoclasis	1 (0,6)	1 (1,0)	1 (1,4)
Onychomadesis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Pigmentation disorder	1 (0,6)	1 (1,0)	0 (0,0)
Pruritus	9 (5,2)	7 (7,1)	0 (0,0)
Pruritus generalised	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Purpura	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rash	15 (8,7)	21 (21,2)	8 (11,1)
Rash macular	1 (0,6)	1 (1,0)	0 (0,0)
Rash maculo-papular	1 (0,6)	3 (3,0)	0 (0,0)
Rash pruritic	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sebaceous hyperplasia	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skin burning sensation	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Skin disorder	1 (0,6)	1 (1,0)	0 (0,0)
Skin erosion	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skin fissures	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skin haemorrhage	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skin hyperpigmentation	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Skin lesion	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skin toxicity	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Solar dermatitis	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Swelling face	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,4)
Urticaria	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)

2.3. Der Schweregrad beobachteter Sehstörungen

Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung das Ereignis „Sehstörungen“ unter dem Endpunkt „Auswahl häufiger UEs“ ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Bewertung lagen im Modul 4 der Herstellers Informationen vor, dass diese Ereignisse insgesamt betrachtet einen Schweregrad von 1 bis 2 aufwiesen.

Der Hersteller führt in den nachgereichten Auswertungen nun alle separat unter dem Begriff der „Sehstörung“ erhobenen Erkrankungen mit ihrer entsprechenden Häufigkeit und Schweregrad (Grad 1-5; siehe Tabelle 3) in den jeweiligen Gruppen auf. Unter dem Begriff Sehstörungen wurden folgende MedDRA preferred terms zusammen: Chromatopsie, Doppelsehen, Farbsäume, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, visuelles Leuchten, Gesichtsfelddefekt, Sehverschlechterung und Mouches volantes. Aufgrund der statistisch signifikant höheren Häufigkeit der Sehstörungen unter Crizotinib, wurde in der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß unter Crizotinib in der Chemotherapie-Population abgeleitet. Der Hersteller betont mit dieser Darstellung das zwar quantitativ mehr Ereignisse unter Crizotinib auftraten, es sich jedoch um UEs von geringem Schweregrad handelt.

Die hier nachgereichten Auswertungen stellen keine zusätzlich relevanten Ergebnisse für die Endpunktbetrachtung und der Bewertung allgemein dar. Sie werden daher nicht weiter berücksichtigt. Es ist zudem anzumerken, dass die Zuordnung der einzelnen Komponenten sowie der Sehstörungen insgesamt zu den einzelnen Schweregraden, durch den Prüfarzt (anhand der CTCAE Kriterien) erfolgte. Durch diese subjektive Komponente, kann eine Unsicherheit in Bezug auf die Verteilung nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 3: Verteilung der einzelnen Sehstörungen nach ihrem Schweregrad (Safety Analysis Population)

	Crizotinib (N=172)						Chemotherapie (N=171)					
	Gesamt N(%)	Grad 1 N(%)	Grad 2 N(%)	Grad 3 N(%)	Grad 4 N(%)	Grad 5 N(%)	Gesamt N(%)	Grad 1 N(%)	Grad 2 N(%)	Grad 3 N(%)	Grad 4 N(%)	Grad 5 N(%)
jedwede Sehstörung	103 (59,9)	96 (93,2)	7 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (9,4)	14 (87,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chromatopsie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doppeltsehen	2 (1,2)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Farbsäume	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	3 (1,7)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photopsie	17 (9,9)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommenes Sehen	14 (8,1)	12 (85,7)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,9)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verminderte Sehschärfe	1 (0,6)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (5,3)	8 (88,9)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Visuelles Leuchten	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesichtsfelddefekt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehverschlechterung	81 (47,1)	78 (96,3)	3 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mouches volantes	5 (2,9)	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

2.4. Weitere UE/SUE Analysen

Mit dieser Auswertung legt der Hersteller Ergebnisse weiterer noch offener Aspekte, unter Berücksichtigung der unterschiedlich langen Expositionszeiträume, vor (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Darstellung der Häufigkeit weiterer unerwünschter Ereignisse (Safety Population)

Art des unerwünschten Ereignisses	Crizotinib (N = 172)	Chemotherapie (N = 171)	Crizotinib vs. Chemotherapie
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI] p-Wert* Verhältnis der Inzidenzraten [95% KI]** p-Wert
Schwerwiegende UE –			1,45 [1,01; 2,08] p = 0,041
<u>ohne</u> fatale SUE wegen Progress	54 (31,4)	37 (21,6)	0,72 [0,48 ; 1,10] p = 0,127
Schwerwiegende UE – ohne fatale SUE	50 (29,1)	36 (21,1)	1,38 [0,95;2,00] p = 0,083 0,69 [0,45 ; 1,05] p = 0,086
Schwere UE's (CTC Grad 3 oder 4 UE's)	97 (56,4)	78 (45,6)	1,24 [1,002; 1,53] p = 0,048 0,75 [0,56 ; 1,01] p = 0,062

3. Bewertung der Unterlagen

Insgesamt schätzt das IQWiG den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ auf Studien- und Endpunktebene als hoch verzerrt ein. Dies wird maßgeblich begründet durch das offene Studiendesign, der unterschiedlichen Behandlungsdauer und der verschiedenen Möglichkeiten einer Weiterbehandlung nach Progression (cross-over), wodurch UEs eine unterschiedliche Berücksichtigung in beiden Armen der PROFILE 1007 Studie fanden. Allgemein tragen die nachgereichten Daten zur Klärung einiger Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung bei. Die oben genannten methodischen Belange bleiben jedoch weiterhin bestehen, sodass von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen werden muss.

3.1. Die Häufigkeit des Auftretens unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Personenjahre (Verhältnis der Inzidenzraten)

Durch die Berechnung der Inzidenzraten und deren Verhältnis zueinander, wird dem Umstand der zwischen beiden Behandlungsarmen unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer Rechnung getragen. Im Gegensatz zu den ursprünglich vorgelegten „rohen“ Analysen, werden anhand der neuen Auswertungen die jeweiligen Personenjahre mit einbezogen. Diese zeitadjustierten Auswertungen wurden dabei selektiv für einzelne Ergebnisse bzw. Endpunktkategorien dargestellt. Es ist darauf hinzuweisen, dass der verzerrende Einfluss einer längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer jedoch für alle Endpunkte gleichermaßen gilt. Zur Nachvollziehbarkeit der Berechnungen hat der Hersteller eine Publikation nachgereicht, in der anhand zweier Fallbeispiele (Bsp. 1: Prävention HIV-1 Infektion; Bsp. 2: Tuberkulose bei HIV/AIDS Patienten) die Kalkulation der Inzidenzraten und deren Verhältnis zueinander dargelegt wird. Die dabei verwendete Formel, wurde in den eigenen Auswertungen des Herstellers genutzt (siehe Abbildung 1).

$$\hat{IR} = \frac{A_1/T_1}{A_0/T_0}$$

A1= Menge neu aufgetretener klinischer Ereignisse im Zeitraum 1

T1= Personen unter Risiko (Personenjahre) für ein klinisches Ereignis im Zeitraum 1

Abbildung 1: Verwendete Formel zur Berechnung der Inzidenzrate

Die Berechnung der Inzidenzrate unter Verwendung dieser Formel kann eine mögliche Option darstellen, um dem Ungleichgewicht hinsichtlich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer zu begegnen. Hierbei ist zu beachten, dass der zeitliche Zusammenhang bis zum Auftreten des ersten Ereignisses wiedergespiegelt wird. Demnach wird ein Ereignis einmalig betrachtet. Es bleibt bei dieser Vorgehensweise jedoch offen, wie dem Umstand Rechnung getragen wird, dass ein Patient möglicherweise mehrere Ereignisse derselben Nebenwirkung erfahren hat. Eine Abschätzung der Effekte bis zum erstmaligen Auftreten eines Ereignisses unter adäquater Berücksichtigung zensierter Daten mittels Cox-Regression-Modell wurde nicht dargestellt.

Die Einzelereignisse „Verstopfung“, „Übelkeit“, „Diarrhö“ und „Erbrechen“ wurden in der Nutzenbewertung unter gastrointestinale Nebenwirkungen zusammengefasst. Diesbezüglich wurde ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Crizotinib in der Chemotherapie-Population konstatiert. Weitere relevante UEs in der Nutzenbewertung waren „Sehstörungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Hautzellgewebes“.

Während in der Nutzenbewertung, unter Berücksichtigung der „rohen“ Daten, alle UEs statistisch signifikant zuungunsten von Crizotinib ausfielen, zeigen sich nach einer Anpassung hinsichtlich der Behandlungsdauer keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in den Endpunkten „Verstopfung“ (Ausmaß in Nutzenbewertung: beträchtlich) und „Übelkeit“ (Ausmaß in Nutzenbewertung: gering). Alle anderen UEs (Diarrhö, Erbrechen und Sehstörungen) bleiben weiterhin statistisch signifikant zuungunsten von Crizotinib.

In diesem Zusammenhang wird auf eine häufigere Einnahme von präventiven Kortikosteroiden (Dexamethason) und Antiemetika in den vergleichenden Chemotherapiearmen (aufgrund Fachinformation und langjähriger Erfahrung) hingewiesen. Laut Hersteller führt dies zu einer Unterschätzung der Effekte gegenüber Crizotinib hinsichtlich der Parameter „Übelkeit“ und „Erbrechen“. Eine mögliche Verzerrung durch dieses Ungleichgewicht kann demnach nicht ausgeschlossen werden. Inwiefern jedoch diese UEs im späteren Praxisalltag, aufgrund einer höheren Gabe an unterstützenden Maßnahmen besser handhabbar sind, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

3.2. Angaben zu dem Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes“

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung lagen nach Angaben des IQWiG keine bewertbaren Ergebnisse zu Erkrankungen der „Haut und des Unterhautzellgewebes“ vor. Ein geringerer / größerer Schaden von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie konnte für diesen Endpunkt nicht belegt werden.

Die Ergebnisse der nachgereichten Daten zu dieser Endpunktkategorie weist nun, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauer, statistisch signifikant vorteilhafte Effekte unter Crizotinib auf (34,9% vs. 43,9%; vgl. Tabelle 2). In Tabelle 2 sind zudem alle unter dieser Systemorganklasse erhobenen Parameter mit ihren jeweiligen Häufigkeiten dargestellt. Die darunter auffällig häufig auftretenden Erkrankungen dieser Kategorie sind „Hautausschläge“ (8,7% vs. 17%) und „Alopezie“ (8,1% vs. 20,5%).

3.3. Weitere UE/SUE Analysen

Anhand der Auswertungen in Tabelle 4, reicht der Hersteller zu weiteren UE Kategorien Daten zu Häufigkeiten und Inzidenzraten nach. Diese betreffen zum einen die Endpunkte „Schwerwiegende UEs - ohne fatale SUEs“ und „Schwere UEs (CTC Grad 3 oder 4 UEs). Hier lassen sich sowohl anhand der „rohen“ relativen Risiken (RR) als auch anhand der zeitadjustierten Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Das IQWiG führte in seiner Nutzenbewertung eigenständig eine Sensitivitätsanalyse durch in der Patienten die wegen Tod durch Tumorprogress als SUE dokumentiert wurden, subtrahiert worden sind. Das errechnete RR der Sensitivitätsanalyse des IQWiGs betrug 1,37 (95 %-KI [0,95; 1,98], $p = 0,093$). Ein nachteiliger Effekt von Crizotinib auf SUEs wäre demnach, abweichend zu der Analyse ohne Abzug der Patienten die wegen Tod durch Tumorprogress als SUE

dokumentiert wurden, nicht nachgewiesen. Das IQWiG bemängelt, dass dem Dossier keine Informationen entnommen werden konnten, wie viele dieser Patienten zusätzlich ein SUE hatten und demnach wegen eines anderen SUEs doch hätten eingeschlossen werden müssen.

In diesem Zusammenhang gibt der Hersteller im Stellungnahmeverfahren an, dass er dieser „geforderten“ Analyse des IQWiGs nachgegangen ist. Er liefert eine Auswertung zur Häufigkeit aller berichteten schwerwiegenden UE abzüglich Grad 5 SUE durch Progression, adjustiert für die Beobachtungszeit nach. Die Angaben aus der Stellungnahme des pU sind jedoch nur eingeschränkt nachvollziehbar, da keine ausführliche Beschreibung (z.B. Beschreibung der berücksichtigten bzw. nicht berücksichtigten Patienten) dieser Auswertung vorliegt. Lediglich in Abgleich mit den Zahlen der Sensitivitätsanalyse des IQWiG ist zu vermuten, dass hier die Patienten, welche noch durch ein anderes SUE hätten eingeschlossen werden müssen, berücksichtigt wurden. Ein nachteiliger Effekt von Crizotinib auf SUEs wäre auch nach dieser Analyse nicht nachgewiesen ($p=0,127$).

Auch wenn die nachgereichten Unterlagen zur Klärung einiger offener Aspekte bzw. Kritikpunkte betragen können, bleiben weiterhin einige methodische Anmerkungen des IQWiG offen (u.a. „Wann auftraten die UEs auf?“ oder „Wie viele UEs wurden bei Patienten, die trotz Progression mit Crizotinib weiterbehandelt wurden, dokumentiert?“).

Die nachfolgende Tabelle 5 stellt eine tabellarische Übersicht aller relevanter Ergebnisse dar, die im Rahmen der Stellungnahme vom Hersteller nachgereicht wurden.

Tabelle 5: Ergebnisse der nachgereichten Unterlagen

Endpunkt Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert <i>und/oder</i> Verhältnis der Inzidenzraten [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) / Personenjahre	N	Patienten mit Ereignissen n (%) / Personenjahre	
Auswahl häufiger UEs					
<i>Gastrointestinale Ereignisse</i>					
„Diarrhö“	172	103 (59,9) / 55,75	171	33 (19,3) / 55,75	Verhältnis der Inzidenzraten: 3,12 (2,11-4,62); $p<0,0001$
„Übelkeit“	172	94 (54,7) / 59,59	171	64 (37,4) / 41,90	Verhältnis der Inzidenzraten: 1,03 (0,75 -1,42); $p=0,84$
„Erbrechen“	172	80 (46,5) / 73,88	171	30 (17,5) / 53,48	Verhältnis der Inzidenzraten: 1,93 (1,27-2,94); $p=0,0021$
„Verstopfung“	172	73 (42,4) / 87,77	171	39 (22,8) / 49,43	Verhältnis der Inzidenzraten: 1,05 (0,72-1,56); $p=0,79$
„Sehstörungen“	172	103 (59,9) / 42,05	171	16 (9,4) / 59,61	Verhältnis der Inzidenzraten: 9,13 (5,39-15,45); $p<0,0001$

„Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“	172	60 (34,9) / 92,98	171	75 (43,9) / 41,45	Verhältnis der Inzidenzraten: 0,36 (0,25-0,55); p<0,0001
Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen					
„Schwerwiegende UE – ohne fatale SUE wegen Progress“	172	54 (31,4) / n.a.	171	37 (21,6) / n.a.	RR: 1,45 (1,01-2,08); p=0,041 Verhältnis der Inzidenzraten: 0,72 (0,48-1,10); p=0,127
„Schwerwiegende UE – ohne fatale SUE“	172	50 (29,1) / n.a.	171	36 (21,1) / n.a.	RR: 1,38 (0,95-2,00); p=0,083 Verhältnis der Inzidenzraten: 0,69 (0,45-1,05); p=0,086
„Schwere UEs (CTC Grad 3 oder 4 UEs)“	172	97 (56,4) / n.a.	171	78 (45,6) / n.a.	RR: 1,24 (1,00-1,53); p=0,048 Verhältnis der Inzidenzraten: 0,75 (0,56-1,01); p=0,062