

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (XALKORI®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Crizotinib Anwendungsgebiet A: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-17: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten ^{a,b}	30
Tabelle 1-18: XALKORI Dosismodifikation – Nicht-Hämatologische Toxizitäten	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
c-Met	Mesenchymal-epithelial transition factor (identisch mit HGFR)
DHFR	Dihydrofolatreduktase
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
ERK	Untergruppe der MAP-Kinasen (extracellular signal-related kinases)
FDA	Food and Drug Administration
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast growth factor receptor)
GARFT	Glycinamidribonucleotidformyltransferase
HGFR	Hepatocyte Growth Factor Receptor (identisch mit c-Met)
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KLC1	Kinesin light chain 1
JAK	Janus Kinase
MAP	mitogen-activated protein
MAPK	MAP-Kinase
MEK	mitogen-activated protein kinase
MK	Midkin
mTOR	mechanistic Target Of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPM	Nucleophosmin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PDGFR	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PLC	Phospholipase C γ

PTN	Pleiotrophin
PTPN3	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 3
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	Proto-Onkogen Ras (rat sarcoma)
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RON	Recepteur d'Origine Nantais
ROS	c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1)
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
STRN	Striatin
TFG	Tyrosinkinase-Fusionsgen
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TS	Thymidylatsynthase
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
Anschrift:	Linkstr. 10, 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Friedhelm Leverkus
Position:	Director Health Technology Assessment and Outcomes Research
Adresse:	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10, 10785 Berlin
Telefon:	Tel: +49 (0)30 55 00 55 – 52 35 7
Fax:	Fax: +49 (0) 30 550054 52459
E-Mail:	friedhelm.leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Limited	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
Anschrift:	Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich	Linkstr. 10, 10785 Berlin

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Crizotinib
Handelsname:	XALKORI®
ATC-Code:	L01XE16

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Crizotinib (XALKORI®) gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren und hemmt selektiv die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) sowie die c-Met/HGFR-, ROS- und RON-Kinasen. Durch chromosomale Inversion oder Translokation können onkogene Varianten der ALK entstehen, die in 3-5 % aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (*NSCLC*) nachweisbar sind. In Folge der ständigen ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen, die in Wachstum von Tumoren in der Lunge resultieren kann. Durch spezifische Inhibition der ALK und ihrer onkogenen Varianten kann Crizotinib dieses Tumorwachstum unterbinden.

Crizotinib ist bisher das erste und einzige spezifische Arzneimittel, das für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenen ALK-positiven *NSCLC* zugelassen wurde. Es unterscheidet sich damit in seinem Wirkmechanismus wesentlich von allen anderen in Deutschland zur Erstlinien-Behandlung des fortgeschrittenen *NSCLC* zugelassenen Arzneimitteln.

Crizotinib, das unter dem Handelsnamen XALKORI® vermarktet wird, ist seit 23.10.2012 unter besonderen Bedingungen in Europa bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.

Am 23.11.2015 wurde für Crizotinib die Indikationserweiterung zur Erstlinien-Behandlung Erwachsener mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erteilt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).	23.11.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).	23.10.2012

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen	Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch zur "zweckmäßigen Vergleichstherapie" fand beim G-BA am 16.02.2015 statt (Vorgangsnummer 2014-B-129). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der (finalen) Niederschrift vom 05.03.2015 festgehalten. Die im Dossier angegebene zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der Auswahl aus mehreren Therapieoptionen, die der G-BA in seiner Beratung zur Auswahl gestellt hat. Pemetrexed wurde aus den möglichen Drittgenerationszytostatika ausgewählt und es wird ausschließlich die Kombinationschemotherapie als Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie genutzt.

Diese Wahl ist in Übereinstimmung mit Leitlinienempfehlungen: in der Erstlinientherapie des NSCLC wird von den als ZVT definierten Platin-Kombinationspartnern bei einem ECOG-PS 0-2 eine platinhaltige Zweifach-Kombinationstherapie bei nicht-plattenepithelialer Histologie bevorzugt mit Pemetrexed empfohlen.

Seit dem Beratungsgespräch wurde am 06.05.2015 von der Europäischen Kommission die bedingte Zulassung für Ceritinib (einem weiteren ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor) für die

Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die bereits eine Vortherapie mit Crizotinib erhalten hatten, erteilt. Wegen der Anwendung nach einer vorausgegangenen Crizotinib-Therapie kommt Ceritinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Crizotinib in der Erstlinienbehandlung in Betracht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die folgenden Angaben zum Zusatznutzen beziehen sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1014 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30	Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung
- Müdigkeit	RR: 1,5 [1,1-2,0], p=0,008	HR: 0,58 [0,44-0,76], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen	RR: 1,3 [1,0-1,6], p=0,096	HR: 0,58 [0,42-0,80], p<0,001	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Atemnot gesamte Zielpopulation Pat. mit Hirnmetastasen	RR: 2,8 [1,5-5,2], p<0,001	HR: 0,54 [0,36-0,80], p=0,002	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schlaflosigkeit gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,2 [0,9-1,5], p=0,276	HR: 0,49 [0,33-0,72], p<0,001	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Appetitlosigkeit gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,143	HR: 0,55 [0,38-0,79], p=0,002	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Diarrhoe	RR: 0,7 [0,4-1,2], p=0,234	HR: 2,23 [1,65-3,00], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
Studie: PROFILE 1014 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13	Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung
- Atemnot	RR: 1,7 [1,2-2,4], p=0,001	HR: 0,55 [0,40-0,74], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Husten	RR: 1,3 [1,1-1,6], p=0,013	HR: 0,57 [0,37-0,87], p=0,009	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Bluthusten gesamte Zielpopulation Pat. mit Hirnmetastasen	RR: 5,0 [1,2-21,4], p=0,012	HR: 0,56 [0,26-1,20], p=0,131	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Mundschmerzen	RR: 1,3 [0,6-2,8], p=0,442	HR: 0,63 [0,45-0,88], p=0,007	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Haarausfall gesamte Zielpopulation Pat. ohne Hirnmetastasen	RR: 1,2 [0,7-2,0], p=0,560	HR: 0,24 [0,16-0,38], p<0,001	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (andere) gesamte Zielpopulation Nordamerika	RR: 1,0 [0,7-1,3], p=0,814	HR: 9,92 [1,27-77,56], p=0,008	Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringeren Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: PROFILE 1014	RR bzw. HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität (PRO): Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz) (TTD)	HR: 0,62 [0,47-0,80], p<0,001	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4	HR: 0,68 [0,50-0,93], p=0,015	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	HR: 0,43 [0,21-0,86], p=0,017	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:	HR: 0,18 [0,06-0,50], p=0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Alopezie		
- Anämie		Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ^a
Hirnmetastasen	HR: 0,16 [0,09-0,31], p<0,001	Kein Zusatznutzen belegt
Keine Hirnmetastasen	HR: 0,54 [0,18-1,65], p=0,278 HR: 0,10 [0,04-0,24], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Asthenie	HR: 0,31 [0,17-0,55], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Bradykardie	HR: 18,57 [2,49-138,74], p=0,004	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Diarrhoe	HR: 5,71 [3,59-9,08], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Übelkeit		(Bewertung nur auf Subgruppenniveau)
ECOG-PS=0-1	HR: 0,81 [0,60-1,08], p=0,147 HR: 0,74 [0,55-0,99], p=0,046	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
ECOG-PS=2	HR: 4,96 [1,04-23,79], p=0,045	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Schluckbeschwerden	HR: 5,25 [2,56-10,77], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Atemnot	HR: 0,52 [0,28-0,97], p=0,040	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Ödem		Anhaltspunkt für geringeren Nutzen ^a
< 65 Jahre	HR: 2,79 [1,69-4,59], p<0,001	(Anhaltspunkt für geringeren Nutzen)
≥ 65 Jahre	HR: 2,18 [1,29-3,68], p=0,003 HR: 17,42 [2,26-134,47], p=0,006	(Anhaltspunkt für geringeren Nutzen)
- Erhöhte Transaminasenwerte	HR: 2,43 [1,48-4,01], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Müdigkeit	HR: 0,52 [0,35-0,78], p=0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Leukopenie		HR: 0,13 [0,05-0,35], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Neutropenie	männlich	HR: 0,31 [0,19-0,52], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen) (Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen)
	weiblich	HR: 0,20 [0,08-0,49], p<0,001	
		HR: 0,40 [0,22-0,75], p=0,004	
- Neuropathie	Europa	HR: 0,26 [0,15-0,48], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ^a Kein Zusatznutzen belegt Kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen Kein Zusatznutzen belegt
	Nordamerika	HR: 0,32 [0,10-1,01], p=0,052	
	Asien	HR: 0,43 [0,13-1,430], p=0,170	
	Andere	HR: 0,04 [0,01-0,15], p<0,001 HR: 2,37 [0,47-12,06], p=0,298	
- Stomatitis		HR: 0,36 [0,20-0,66], p=0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Synkope		HR: 0,01 [0,001-0,19], p=0,002	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Sehstörung		HR: 12,65 [7,49-21,36], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Appetitlosigkeit		HR: 0,56 [0,37-0,85], p=0,006	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Tinnitus		HR: 0,21 [0,05-0,83], p=0,026	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PRO = Patient Reported Outcome

^a Bewertung erfolgt aufgrund der Gesamtschau für die Gesamtpopulation, trotz Bewertung auf Subgruppenniveau. Siehe Begründung im Modul 4.4.2 Text unter Tabelle 4-212

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Zusammenfassend führen die Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen für mehrere patientenrelevante Endpunkte zu zwei Hinweisen und zu zahlreichen Anhaltspunkten für einen erheblichen, beträchtlichen und geringen Zusatznutzen. Vereinzelt aufgetretene Belege für Effektmodifikationen sind bei den betroffenen Endpunkten diskutiert worden. Die entdeckten Belege für Effektmodifikationen ergeben kein biologisch plausibles Gesamtbild, da sie bei dem gleichen Faktor (z.B. Hirnmetastasen bei Baseline) in entgegengesetzte Richtungen weisen und auch sonst Erkenntnisse zu diesen Faktoren aus dem Crizotinib-Studienprogramm fehlen und auch vom Wirkmechanismus her nicht ableitbar sind. Insofern gilt der ausgewiesene Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation bzw. Population mit Zusatznutzen.

Die Effektmodifikation bezüglich des Alters, die einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzens bezüglich der Mortalität (Gesamtüberleben) der Patienten über 65 Jahre ergab,

kann aufgrund der Datenlage mit einer höheren Plausibilität interpretiert werden. Diese besteht darin, dass bei diesen älteren Patienten sehr viel mehr Patienten in der Chemotherapie-Gruppe bereits verstorben waren, bevor sie auf Crizotinib (nach Progress) hätten überwechseln können. Damit ist in dieser Subgruppe die Rate an Therapiewechslern geringer, als in dem alternativen Stratum der Patienten, die höchstens 65 Jahre alt waren (wobei diese Gruppe häufiger in der Studienpopulation vertreten war und daher das Gesamtstudienresultat stärker bestimmt). Insofern besteht hier die „Effektmodifikation“ augenscheinlich nicht in einem wirklich biologischen Effekt, sondern in der geringeren Chance zum Therapiewechsel auf Crizotinib nach Krankheitsfortschreiten, einem Effekt, der in der anderen Altersgruppe (und in der Gesamtstudie) positive Effekte auf das Gesamtüberleben höchstwahrscheinlich verzerrt, so dass in der Gesamtstudie kein Überlebensvorteil für Crizotinib gezeigt werden konnte.

Bezüglich der vereinzelt Belege auf Effektmodifikationen ist das Problem der - durch die hohe Multiplizität statistischer Tests - nicht mehr gegebenen Kontrolle der Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse. Zur Illustration: 522 Testungen auf Effektmodifikation (Interaktionstests) wurden insgesamt durchgeführt, womit die erwartete Anzahl falsch positiver Belege auf Effektmodifikation bereits 26 beträgt). Insofern führen die diskutierten Subgruppen-Resultate nicht zu einer Beeinflussung der generellen Einstufung des Zusatznutzens für Crizotinib in der Gesamtschau.

Insgesamt ist damit für Crizotinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC in der Zielpopulation (ECOG PS 0, 1 oder 2) wegen der bedeutsamen Verlängerung des primären Endpunkts PFS, der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten, die mindestens 65 Jahre alt sind, wegen der bedeutsamen Vermeidung und Linderung tumorassoziierter Symptome, der bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitigem Vorliegen eines - auch vor dem Hintergrund der Erkrankungsschwere - der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt überlegenen Verträglichkeitsprofils ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben.

Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf der in Modul 4 erörterten Argumentation, dass PFS in dieser spezifischen Therapiesituation als patientenrelevanter Endpunkt in dieser Nutzenbewertung akzeptiert wird und die Gesamtschau einfließt. Sollte dieser unseres Erachtens patientenrelevante und zudem objektiv, durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung erfasste Endpunkt PFS nicht in die Nutzenbewertung miteinfließen, leitet Pfizer in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab. **Für die über 65-jährigen Patienten** liegt aufgrund der Verbesserung hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zielpopulation im Anwendungsgebiet A: Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC (ECOG-PS 0 bis 2)

Die Zielpopulation für Crizotinib besteht entsprechend der Indikation aus Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die noch nicht systemisch vorbehandelt wurden und die sich in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden (Stadium IIIB/IV). Grundsätzlich ist der molekulardiagnostische Nachweis eines ALK-positiven NSCLC die Rationale für die Therapie mit Crizotinib.

Eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass, abhängig vom Allgemeinzustand und der Leistungsfähigkeit, nur Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0 - 2 für eine Chemotherapie geeignet sind. Die Zielpopulation wird dadurch auf die Patientenpopulation mit einem ECOG-PS bis maximal 2 eingeschränkt. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der ebenfalls ausschließlich für Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Da es sich bei der Zielpopulation um eine kleine Teilpopulation aller Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC handelt, ist mit der Verfügbarkeit von Crizotinib keine Ausweitung der Gesamtzahl der mit einer systemischen Therapie behandelbaren Patienten verbunden. Für die Patienten mit ALK-positivem NSCLC steht mit Crizotinib eine spezifische und deutlich effektivere Therapie im Vergleich zur Chemotherapie zur Verfügung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der therapeutische Bedarf von Lungenkarzinompatienten ist aufgrund der generell schlechten Prognose der Erkrankung sehr hoch. Onkogene Varianten der ALK wurden erstmals 2007 beschrieben und können in etwa 3,6 % der NSCLC nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich aus vorliegenden Daten zunächst ableiten, dass die molekulare Subentität des ALK-positiven NSCLC keinen günstigen prädiktiven Faktor für das Ansprechen zugelassener Chemotherapien darstellt. Der therapeutische Bedarf in der Subgruppe des ALK-positiven NSCLC ist daher (mindestens) genauso hoch wie bei der gesamten Patientenpopulation mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die im Nutzendossier dargestellten Effektivitätsdaten bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, sind also nicht das Resultat einer besseren Prognose für diesen molekularen Subtyp des NSCLC.

Die in Modul 4A dargestellten Studienergebnisse der noch laufenden Phase-III-Studie PROFILE 1014 (aktuell verfügbare Interimsanalyse mit dem Datenschnitt vom 30.11.2013) zeigt die Effektivität von Crizotinib im Vergleich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed in der Erstlinientherapie bei ALK-positiven NSCLC im direkten, randomisierten Vergleich. Diese Studie ist die grundlegende Zulassungsstudie und damit auch für die vorliegende Nutzenbewertung. Sie belegt, dass Crizotinib den bestehenden medizinischen Bedarf in der Zielpopulation deutlich besser deckt, als die bisherigen Therapieoptionen (Chemotherapie).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen	678
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Anmerkung: darunter fallen gem. der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Patienten mit einem ECOG PS von 0-2.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ^b	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom	erheblich	678
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Anmerkung: darunter fallen gem. der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Patienten mit einem ECOG PS von 0-2.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen	74.043,90	50.201.764,20
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
50.201.764,20

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom	74.043,90	50.201.764,20
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Anmerkung: darunter fallen gem. der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Patienten mit einem ECOG PS von 0-2.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
50.201.764,20

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen	Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	76.099,86	51.595.705,08
		Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Docetaxel (Docetaxel Accord®, Accord Healthcare)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	27.896,66	18.913.935,48
		Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Paclitaxel (Paclitaxel Heaxl®, Hexal)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	27.077,94	18.358.843,32
		Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Hexal)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	10.190,48	6.909.145,44
		Cisplatin (Cisplatin Accord®, Accord Healthcare) + Gemcitabin (Gemcitabin Accord® 2 g, Accord Healthcare bzw. Gemcitabin Venus® 200 mg, Venus Pharma)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	15.293,88	10.369.250,64

		Carboplatin (Carboplatin Sun®, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Pemetrexed (Alimta®, Lilly)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	80.391,00	54.505.098,00
		Carboplatin (Carboplatin Sun®, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Docetaxel (Docetaxel Accord®, Accord Healthcare)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	32.187,80	21.823.328,40
		Carboplatin (Carboplatin Sun®, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Paclitaxel (Paclitaxel Heaxl®, Hexal)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	31.369,08	21.268.236,24
		Carboplatin (Carboplatin Sun®, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Hexal)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	14.481,62	9.818.538,36
		Carboplatin (Carboplatin Sun®, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Gemcitabin (Gemcitabin Accord® 2 g, Accord Healthcare bzw. Gemcitabin Venus® 200 mg, Venus Pharma)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2	19.585,02	13.278.643,56
		Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Hexal)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG-Performance-Status	11.691,16	432.572,92

			von 2		
		Gemcitabin (Gemcitabin Accord®, Accord Healthcare)	Erwachsene Patienten mit ALK- positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einem ECOG- Performance-Status von 2	12.588,81	465.785,97
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit XALKORI sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt veranlasst und begleitet werden.

ALK-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein akkurates und validiertes ALK-Nachweisverfahren erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von XALKORI ist zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich), bei kontinuierlicher Einnahme. Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dieses bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 6 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen. Patienten dürfen keine doppelte Dosis zur selben Zeit einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/ oder eine Dosisreduktion erforderlich werden. Bei 1669 Patienten mit ALK-positivem NSCLC die in klinischen Studien mit Crizotinib behandelt wurden, waren die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen ($\geq 3\%$), die zu Therapieunterbrechungen führten, Neutropenien, Transaminasenerhöhung, Erbrechen und Übelkeit. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen ($\geq 3\%$), die zu einer Dosisreduktion führten, waren Transaminasenerhöhung und Neutropenien. Falls eine Dosisreduktion nötig ist, sollte die Dosis von XALKORI auf zweimal täglich 200 mg reduziert werden. Falls eine weitere

Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die Dosis dann abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit auf einmal täglich 250 mg geändert werden. Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 1-17: XALKORI Dosismodifikation – Hämatologische Toxizitäten^{a,b}

CTCAE ^c Grad	XALKORI®-Behandlung
Grad 3	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 , dann Wiederaufnahme mit dem gleichen Dosierungsschema
Grad 4	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 , dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg ^d

a. Ausnahme Lymphopenie (außer in Zusammenhang mit klinischen Ereignissen, z. B. Infektionen durch opportunistische Erreger).

b. Bei Patienten, die Neutropenien und Leukopenien entwickelten, siehe auch Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8.

c. National Cancer Institute (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

d. Bei Wiederauftreten sollte die Gabe bis zur Erholung auf Grad ≤ 2 unterbrochen werden, dann sollte die Gabe mit einmal täglich 250 mg wieder aufgenommen werden. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Grad-4-Toxizitäten.

Tabelle 1-18: XALKORI Dosismodifikation – Nicht-Hämatologische Toxizitäten

CTCAE ^a Grad	XALKORI-Behandlung
Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 oder 4 und Gesamtbilirubin \leq Grad 1	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert, dann Wiederaufnahme mit einmal täglich 250 mg und Erhöhung auf zweimal täglich 200 mg falls die Behandlung klinisch toleriert wird ^b
ALT oder AST-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 und gleichzeitiger Gesamtbilirubin-Anstieg Grad 2, 3 oder 4 (bei Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse)	Therapieabbruch
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis jeglichen Grades	Absetzen bei Verdacht auf ILD/ Pneumonitis und Therapieabbruch, falls eine behandlungsbedingte ILD/ Pneumonitis diagnostiziert wird ^c
Grad-3-QTc-Verlängerung	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 , Elektrolyte überprüfen und falls erforderlich korrigieren; dann Wiederaufnahme mit zweimal täglich 200 mg ^b
Grad-4-QTc-Verlängerung	Therapieabbruch

<p>Bradykardie Grad 2, 3^{c, d}</p> <p>Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert</p>	<p>Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p> <p>Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen sowie von Antihypertensiva</p> <p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und wird ihre Anwendung abgebrochen oder wird ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit ursprünglicher Dosis bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p> <p>Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, identifiziert oder wird die Anwendung der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel nicht abgebrochen oder die Dosis nicht angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit reduzierter Dosis bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher</p>
<p>Bradykardie Grad 4^{c, d, e}</p> <p>Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert</p>	<p>Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, muss die Therapie abgebrochen werden</p> <p>Werden gleichzeitig eingenommene Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, und ihre Anwendung abgebrochen oder ihre Dosis angepasst, dann Wiederaufnahme der Gabe mit einmal täglich 250 mg bei Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher mit häufiger Kontrolle</p>

a. NCI *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

b. XALKORI muss dauerhaft abgesetzt werden im Falle wiederauftretender Toxizitäten von Grad 3 und höher. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8.

c. Siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8.

d. Herzfrequenz unter 60 Schläge/Minute (bpm).

e. Therapieabbruch bei Wiederauftreten.

Leberfunktionsstörung

XALKORI wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. In den durchgeführten klinischen Studien wurden Patienten mit AST oder ALT $> 2,5 \times$ ULN (oberer Normalwert [*upper limit of normal*]) ausgeschlossen, oder, falls verursacht durch die zugrunde liegende maligne Erkrankung, mit $> 5,0 \times$ ULN oder bei Gesamtbilirubinwerten $> 1,5 \times$ ULN. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte XALKORI nicht angewendet werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ($60 \leq$ Kreatinin-Clearance [CLcr] < 90 ml/min) oder mäßiger ($30 \leq$ CLcr < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich, da eine Analyse der Populationspharmakokinetik bei diesen Patienten keine klinisch bedeutsamen Änderungen der Crizotinib-Exposition im *Steady State* zeigte. Die Crizotinib-Plasmakonzentrationen können bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr < 30 ml/min) erhöht sein. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Peritoneal- oder Hämodialyse benötigen, sollten auf eine orale Gabe einmal täglich 250 mg als Initialdosis eingestellt werden. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosis, nach mindestens 4 wöchiger Behandlung, auf zweimal täglich 200 mg erhöht werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XALKORI bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollten im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser geschluckt werden und sollten nicht zerdrückt, aufgelöst oder geöffnet werden. Sie können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden, da hierdurch die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöht werden kann; Johanniskraut sollte vermieden werden, weil es die Crizotinib-Plasmakonzentration verringern kann (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Gegenanzeigen

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

Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).