

IQWiG-Berichte – Nr. 378

**Crizotinib (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-59
Version: 1.0
Stand: 30.03.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-59

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Sebastian Fetscher, Sana Kliniken Lübeck, Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Wolfram Groß
- Elke Hausner
- Ulrike Seay
- Christoph Schürmann
- Corinna ten Thoren
- 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	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	11
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	12
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	12
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	12
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	12
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	13
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	13
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	14
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	15
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	16
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	16
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	16
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	16

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	16
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	16
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	17
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	17
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	17
3	Kosten der Therapie	18
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	18
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	18
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	20
3.2.1	Behandlungsdauer	21
3.2.2	Verbrauch	21
3.2.3	Kosten.....	22
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	35
	Anhang A – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie	38
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung von Crizotinib.....	3
Tabelle 3: Crizotinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung von Crizotinib.....	7
Tabelle 5: Crizotinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: Crizotinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	26
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	28
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib versus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed.....	38
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib versus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SGB	Sozialgesetzbuch
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen 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 ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem Anaplastischen-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung von Crizotinib

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.</p> <p>c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt für alle Patienten im Anwendungsgebiet Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem

Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU hat eine direkt vergleichende randomisierte Studie (PROFILE 1014) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die Studie PROFILE 1014 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, unverblindete, zweiarmige Parallelgruppenstudie zum direkten Vergleich von Crizotinib als Intervention versus entweder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als Kontrolle. Im Kontrollarm wurde die Art der Chemotherapie vom Prüfarzt patientenindividuell nach der Randomisierung bestimmt.

Während Pemetrexed und Cisplatin im Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist Carboplatin nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen. Carboplatin ist aber aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in der Kombinationstherapie zur palliativen Behandlung des NSCLC in diesem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use) verordnungsfähig. Allerdings beschränkt die Anlage VI die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz). Die Anlage VI schließt eine Monotherapie mit Carboplatin und Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen, explizit aus.

Im Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 wurden 46 % der Patienten mit Carboplatin behandelt. Der pU zeigt nicht, welche Kriterien der Entscheidung des Arztes für eine Therapie mit Carboplatin zugrunde lagen. Darüber hinaus erfüllten die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den „Off-Label-Use“ von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet. Dies liegt zum einen daran, dass Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren. Zum anderen war der Anteil der Patienten im Kontrollarm, die eine relevante Hörschädigung (2,4 %) oder Übelkeit / Erbrechen (5,8 / 1,8 %) als Begleiterkrankung hatten, sehr gering. Damit ist davon auszugehen, dass für annähernd alle der in den Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 eingeschlossenen Patienten Cisplatin (in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) die adäquate Therapie gewesen wäre. Die Kontrollgruppe der Studie bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Daher kann die Studie PROFILE 1014 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen werden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für die Anwendung von Crizotinib in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Crizotinib.

Tabelle 3: Crizotinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) 	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.</p> <p>c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem Anaplastischen-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung von Crizotinib

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.</p> <p>c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt für alle Patienten im Anwendungsgebiet Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Crizotinib (Stand zum 02.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Crizotinib (letzte Suche am 02.11.2015)
- Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 02.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 11.01.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Anhand der genannten Schritte zur Informationsbeschaffung hat der pU eine direkt vergleichende randomisierte Studie (Studie PROFILE 1014 [3], auch unter dem Namen „A8081014“ bekannt) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Charakterisierung der Studie PROFILE 1014

Tabelle 9 und Tabelle 10 in Anhang A charakterisieren die Studie PROFILE 1014 und die eingesetzten Interventionen.

Die Studie PROFILE 1014 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, unverblindete, zweiarmige Parallelgruppenstudie zum direkten Vergleich von Crizotinib als Intervention versus entweder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Cisplatin + Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (Carboplatin + Pemetrexed) als Kontrolle. Die Studie wurde an 169 Zentren in 31 Ländern weltweit durchgeführt.

In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eingeschlossen. Die Kriterien des Anwendungsgebietes werden für die Studienpatienten als erfüllt angesehen.

Es wurden 343 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 172 Patienten in den Crizotinib-Arm und 171 Patienten in den Kontrollarm. Im Kontrollarm konnten die Patienten entweder Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed erhalten. Die Art der Chemotherapie wurde vom Prüfarzt patientenindividuell nach der Randomisierung bestimmt. Von den 169 Patienten, die im Kontrollarm die randomisierte Studienbehandlung erhielten, wurden 91 Patienten (54 %) mit Cisplatin + Pemetrexed und 78 Patienten (46 %) mit Carboplatin + Pemetrexed behandelt.

Die randomisierte Studienbehandlung mit Crizotinib erfolgte zeitlich unbefristet.

Im Kontrollarm war die randomisierte Studienbehandlung auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (continuous maintenance) oder anderen Wirkstoffen (switch maintenance), – wie sie z. B. in den Leitlinien [4-6] empfohlen wird – war nicht erlaubt. Die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie wurde auch von der European Medicines Agency im Rahmen der Zulassungserteilung diskutiert [7].

Die jeweiligen Anforderungen an das Dosisregime und die supportive Behandlung (z. B. Prämedikation mit Antiemetika oder Begleitbehandlung mit Vitamin B12) werden als erfüllt erachtet.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde abgebrochen, sobald mindestens ein Abbruchkriterium (z. B. Sicherheitsbedenken oder Widerruf der Einwilligungserklärung) aufgetreten war. Beim Auftreten einer Progression gemäß Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) [8], bestimmt durch ein unabhängiges radiologisches Labor, wurde die randomisierte Studienbehandlung im Kontrollarm beendet. Im Crizotinib-Arm konnte die randomisierte Studienbehandlung weitergeführt werden, wenn der Patient aus Sicht des Prüfarztes von einer Weiterbehandlung über die Progression hinaus einen klinischen Nutzen hatte. Die Patienten des Kontrollarms konnten beim Auftreten einer Progression nach RECIST zur Behandlung in den Crizotinib-Arm wechseln (Treatment-Switching).

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) mit den Ereignissen Tod oder radiografische Progression, wobei das Vorliegen radiografischer Progressionen anhand Version 1.1 der RECIST [8] durch ein unabhängiges radiologisches Labor bestimmt wurde. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus und unerwünschte Ereignisse (UE).

Für die Studie waren eine Interimsanalyse nach 103 Ereignissen für das PFS und eine finale Analyse für das PFS nach 229 Ereignissen für das PFS geplant. Mit der finalen Analyse für das PFS (Datenschnitt vom 30.11.2013 auf Basis von 237 Ereignissen für das PFS) wurde auch eine Analyse aller anderen Studienendpunkte durchgeführt. Diese Analysen präsentiert der pU in seinem Dossier. Am 30.11.2013 wurden bereits 120 Patienten des Kontrollarms mit Crizotinib behandelt.

Die nach dem 30.11.2013 weiter erhobenen Daten sollen laut Studienbericht in einem zusätzlichen (supplemental) Studienbericht dargestellt werden.

Begründung, weshalb die Studie PROFILE 1014 zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist

Wie oben beschrieben bestand die randomisierte Studienbehandlung im Kontrollarm aus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed. Während Pemetrexed [9] und Cisplatin [10] laut Fachinformation im Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist Carboplatin

nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen [11]. Carboplatin ist aber aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in der Kombinationstherapie zur palliativen Behandlung des NSCLC in diesem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use) verordnungsfähig. Allerdings beschränkt die Anlage VI die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz). Die Anlage VI schließt eine Monotherapie mit Carboplatin und Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen, explizit aus [12]. Diese Einschränkungen des Gebrauchs von Carboplatin zur Behandlung des NSCLC spiegeln auch die Empfehlungen in den Leitlinien (z. B. [4-6,13]) wider.

Im Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 wurden 46 % der Patienten mit Carboplatin behandelt. Der pU zeigt nicht, welche Kriterien der Entscheidung des Arztes für eine Therapie mit Carboplatin zugrunde lagen. Darüber hinaus erfüllten die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie [12] für den „Off-Label-Use“ von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet. Dies liegt zum einen daran, dass Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren. Zum anderen war laut den Angaben zu Begleiterkrankungen im Studienbericht der Anteil der Patienten im Kontrollarm mit relevanter Hörschädigung (2,4 %) oder Übelkeit / Erbrechen (5,8 / 1,8 %) sehr gering. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass für annähernd alle der in den Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 eingeschlossenen Patienten Cisplatin (in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) die adäquate Therapie gewesen wäre. Die Kontrollgruppe der Studie bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Studie PROFILE 1014 aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die Carboplatin außerhalb der Bedingungen der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie erhielten, nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen werden kann. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Crizotinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) 	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.</p> <p>c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Erstlinienhandlung bei erwachsenen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
 - oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- für Patienten mit ECOG-PS 2: alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an und wählt aus den genannten Alternativen für alle Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2 Cisplatin + Pemetrexed beziehungsweise Carboplatin + Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen) als Vergleichstherapie. Für Patienten mit ECOG-PS 2 hat der pU keine separaten Auswertungen vorgelegt. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zu einer Platin-basierten Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed in der Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. In die Untersuchung sollen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen werden, allerdings mit der Einschränkung auf englisch- oder deutschsprachige Quellen.

Die vom pU definierten Einschlusskriterien sind mit Ausnahme der Einschränkung auf englisch- oder deutschsprachige Quellen geeignet, eine vollständige Informationsbasis zu erlangen. Die Einschränkung auf englisch- oder deutschsprachige Quellen bleibt ohne Konsequenz, da durch sie keine relevanten Studien ausgeschlossen wurden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wurde die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Strategie im ICTRP Search Portal durch die Suche in der Advanced Search eingeschränkt. Die Erfahrungen zeigen, dass die Suche in der Advanced Search häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [14]. Durch die Einschränkung wird beispielsweise die vom pU eingeschlossene Studie [NCT01154140] nicht mit der Suche im ICTRP Search Portal gefunden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass ähnliche Einträge ebenfalls nicht durch das Vorgehen des pU gefunden werden können.

Studienselektion

Der pU hat die Studie A8081029 in seiner Studienliste (Modul 4 A, Tabelle 4-7) aufgeführt, sie jedoch ausgeschlossen, da sie laufend ist beziehungsweise noch kein Studienbericht verfügbar sei (Modul 4 A, Tabelle 4-8). Im Rahmen seiner Suche in Studienregistern hat der pU die Studie aufgrund des Ausschlusskriteriums 7 (alle Sprachen außer Englisch oder Deutsch) ausgeschlossen (siehe Eintrag 97 in Modul 4 A, Anhang 4-D).

Für die Nutzenbewertung bleibt diese Diskrepanz ohne Konsequenz (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Crizotinib identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU hat die direkt vergleichende Studie PROFILE 1014 eingeschlossen. Diese Studie ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Der Grund dafür ist, dass im Kontrollarm der Studie ein Großteil der Patienten nicht konform der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie mit Carboplatin behandelt wurde [12] (siehe Abschnitt 2.3). Im Kontrollarm konnten die Patienten entweder Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed erhalten. Die Art der Chemotherapie wurde vom Prüfarzt patientenindividuell nach der Randomisierung bestimmt.

Der pU äußert sich nicht zu den Einschränkungen in der Anlage VI zum Off-Label-Use von Carboplatin im Anwendungsgebiet, argumentiert aber, dass die Häufigkeit des Einsatzes von Carboplatin in Relation zu Cisplatin in der Studie PROFILE 1014 bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC dem Versorgungsalltag in Deutschland entspreche. Somit sei die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sehr gut gegeben.

Darüber hinaus erwähnt der pU in der Beschreibung seiner Methodik ein faktorielles Modell mit dessen Hilfe die Effekte von

- Crizotinib versus Cisplatin + Pemetrexed,
- Crizotinib versus Carboplatin + Pemetrexed und
- Cisplatin + Pemetrexed versus Carboplatin + Pemetrexed

untersucht worden seien. Aus den Ergebnissen dieser Analysen lasse sich deskriptiv ableiten, dass die Übereinstimmung der Therapieeffekte von Cisplatin und Carboplatin sehr gut sei.

Allerdings präsentiert der pU die von ihm erwähnten Analysen nicht in Modul 4 A seines Dossiers. Sie werden deswegen im Folgenden nicht kommentiert.

Da in der Studie nur ein Teil der Patienten im Kontrollarm zulassungskonform mit Cisplatin behandelt wurde, wären nach Cisplatin beziehungsweise Carboplatin stratifizierte Auswertungen der beiden Studienarme notwendig, um die Studie für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Dazu hätte für jeden Patienten schon vor der Randomisierung angegeben werden müssen, welche Therapie (Cisplatin beziehungsweise Carboplatin) aus Sicht des Prüfarztes angezeigt war, sodass diese Angabe auch für die Patienten des Crizotinib-Arms vorgelegen hätte. Da die Entscheidung für Cisplatin oder Carboplatin erst nach der Randomisierung und nur im Kontrollarm erfolgte, sind nach Cisplatin beziehungsweise Carboplatin stratifizierte Auswertungen nicht möglich. Somit kann die Studie PROFILE 1014 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie PROFILE 1014. Diese Studie ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Crizotinib zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei Erwachsenen beruht auf der Studie PROFILE 1014. Der pU leitet einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegte Studie ist aus den in Abschnitt 2.3 genannten Gründen zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Crizotinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet wurden.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Laut Fachinformation besteht die Zielpopulation gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet jetzt auch aus erwachsenen Patienten mit einem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen NSCLC, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen [15]. Der pU operationalisiert Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit dem Stadium IIIB bis IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (7. Auflage).

Nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich diese Zielpopulation nach dem ECOG-Performance-Status (ECOG-PS) weiter in „Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2“ und „Patienten mit ECOG-PS 2“.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf ergibt sich laut pU aus der schlechten Prognose von Lungenkarzinompatienten. Seiner Aussage nach steht mit Crizotinib eine wirksame Therapie zur Verfügung, die zu einer Verbesserung der Lebenserwartung, Symptomatik und Lebensqualität führen könne. Hiermit werde eine Versorgungslücke in der Erstlinientherapie geschlossen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangswert für seine Berechnungen entnimmt der pU Angaben zur Inzidenz des Lungenkarzinoms einem Bericht des Robert Koch-Instituts [16]. Der pU stellt den Datenstand des Jahres 2010 (52 070 Patienten) als Minimum sowie die hieraus berechnete Prognose für das Jahr 2014 dar. Den Berechnungen legt er den Wert der für 2014 prognostizierten Inzidenz zugrunde (55 600 Patienten).

Mit 4 weiteren Rechenschritten reduziert der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert.

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU stellt hier 3 Datenquellen mit verschiedenen Angaben dar: Der maximale Anteil an Patienten mit NSCLC findet sich dabei in der Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK, [17]) (82,03 %), als minimalen Anteil stellt der pU die

Angaben aus dem Tumorregister München (TRM) dar (79,34 %, [18,19]). Seinen weiteren Berechnungen legt der pU den maximalen Anteilswert zugrunde.

2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB bis IV nach UICC

Der pU stellt hier 2 Quellen dar: In einer deutschen prospektiven Kohortenstudie [20], die in den Jahren 2009 bis 2010 in Berlin durchgeführt wurde, befanden sich 51,8 % der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV. In der Auswertung der Krebsregister ADT / KoQk findet sich ein Anteil von 58,6 % [17]. Der pU rechnet wiederum mit dem höheren der beiden Werte weiter.

3) ALK-positive Patienten mit NSCLC

Angaben zum Anteil ALK-positiver NSCLC Patienten entnimmt der pU einer selbst erstellten Meta-Analyse auf der Basis von 8 internationalen Publikationen (siehe Modul 3A, S. 44). Hierbei wurden nur Publikationen berücksichtigt, in denen der ALK-Mutationsstatus mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) diagnostiziert wurde. Hieraus ermittelte der pU einen nach Studienpopulationsumfang gewichteten mittleren Anteil von 3,6 % NSCLC Patienten (2,0 bis 10,5 %) mit ALK-positivem Genmutationsstatus.

4) ECOG-PS der NSCLC Patienten im fortgeschrittenen Stadium

Hier stellt der pU 3 Datenquellen dar. Das Minimum der Angaben mit einem Anteil von 80,6 % der Patienten mit einem ECOG-PS kleiner 3 findet sich in der Publikation von Vardy et al. [21] über 185 australische Patienten aus den Jahren 2001 bis 2002. Von den dort untersuchten Patienten wurden 3,8 % nicht klassifiziert und vom pU anteilig den anderen ECOG-Stadien zugeordnet. Das Maximum der Angaben mit 99,4 % Patienten mit einem ECOG-PS kleiner 3 entnimmt der pU einer Interimsanalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom [22]. Der pU rechnet mit dem Anteilswert aus der Publikation von Vardy (80,6 %, [21]) weiter.

Insgesamt errechnet der pU unter der Annahme von 86,69 % gesetzlich Krankenversicherten in der Gesamtbevölkerung 678 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland für diese Zielpopulation ist unsicher. Die vom pU ermittelten Anteilswerte liegen aber im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC überwiegend in einem plausiblen Bereich. Auch die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation der Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 liegt in einer plausiblen Größenordnung. Der pU beschreibt die Unsicherheit einzelner Anteilswerte zwar durch die Darstellung verschiedener Datenquellen, wählt dann aber in den einzelnen Berechnungsschritten jeweils einen Anteilswert, anstatt die Unsicherheit im Rahmen einer Spanne abzubilden. Dabei wählt er für seine Berechnungen meistens den höchsten Anteilswert. Beim Anteil der Patienten mit ECOG-PS kleiner 3 weicht der pU aber von diesem Vorgehen ab und zieht den niedrigsten Anteilswert aus der Studie von Vardy et al. [21] heran. Dies kann eine Unterschätzung

darstellen, da NSCLC-Patienten mit ALK-Mutationen, wie vom pU dargestellt, in der Regel jünger sind im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Hiermit kann auch ein niedrigerer ECOG-PS verbunden sein. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit ECOG-PS 2 gemäß den Vorgaben des G-BA wurde im Dossier nicht separat ausgewiesen.

Unter Berücksichtigung der in Modul 3 A des Dossiers jeweils minimalen und maximalen angegebenen Anteilswerte berechnen sich 299 bis 898 Patienten mit NSCLC und ALK-positivem Mutationsstatus mit ECOG-PS 0 bis 2 in der GKV-Zielpopulation. Hiervon weisen 54 bis 191 Patienten (18,2 % bis 21,3 % [21,22]) einen ECOG-PS von 2 auf. Beim Anteil der Patienten mit ALK-Mutation wurden 2 Studien [23,24] als nicht repräsentativ und als Überschätzung bewertet und nicht berücksichtigt. Es wurde daher ein Anteil von 2,0 % bis 3,9 % der Patienten mit ALK-positivem Genmutationsstatus zugrundegelegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die in einer früheren RKI-Publikation [16] dargestellte Inzidenzprognose für 2014 bis zum Jahr 2019 Geltung haben könnte. Verbunden mit der Vorhersage des statistischen Bundesamtes, welche eine abnehmende Bevölkerungszahl prognostiziert, geht er von leicht sinkenden Patientenzahlen aus. Dem steht entgegen, dass sich in der Prognose des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2014 [16] trotz sinkenden Erkrankungsraten bei Männern und steigenden bei Frauen insgesamt eine Zunahme der Patientenzahlen für Männer und Frauen mit Lungenkarzinom abzeichnet. Auch in einer aktuelleren Prognose des RKI [25] wird gegenüber 2012 von leicht steigenden Fallzahlen an Neuerkrankungen bedingt durch die zunehmende Inzidenzrate bei Frauen ausgegangen. Da es sich bei der ALK-Mutation um eine genetische Veränderung handelt, bei der Lebensstilfaktoren eine geringere Rolle spielen als bei Patienten mit ALK-negativem NSCLC, ist die Annahme leicht sinkender Patientenzahlen der Zielpopulation aufgrund der Bevölkerungsvorhersage des statistischen Bundesamtes für einen zukünftigen Zeithorizont dennoch nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die sich in Erstlinientherapie befinden, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

Für Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [12])

Für Patienten mit ECOG-PS 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [9-11,15,26-29]. Bei Crizotinib nimmt der pU eine kontinuierliche Behandlung an, bei den Kombinationstherapien geht der pU von einer Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen aus.

Laut Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für Carboplatin-haltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [12]. Der pU legt auch für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für die Monotherapien als auch für die Kombinationstherapien mit Cisplatin entsprechen überwiegend den Fachinformationen [9,10,15,26-29].

Die Dosierung der Wirkstoffe, die parenteral verabreicht werden, richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF), welche der pU außer für Carboplatin anhand der Dubois-Formel und den Angaben des Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet. Hierbei bezieht er sich auf die Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung von Afatinib [30] und Crizotinib [31].

Bei Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin berechnet der pU eine Dosierung von 75 mg/m² KOF, hierbei können allerdings auch 100 mg/m² KOF Cisplatin verabreicht werden [27]. Bei

Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Vinorelbin [28,29] errechnet sich ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patient und Infusion von 151,20 mg Cisplatin. Der pU setzt hier jeweils 2 Packungen à 100 mg an. Wirtschaftlicher wären 1 Packung mit 100 mg, eine mit 50 mg und eine mit 10 mg.

Bei Vinorelbin legt der pU mit 25 mg/m² KOF den minimal möglichen Verbrauch zugrunde. Laut Fachinformation [29] kann Vinorelbin auch mit bis zu 30 mg/m² KOF verabreicht werden.

Bei Paclitaxel errechnet sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 330,75 mg pro Patient und Infusion. Der pU setzt zur Deckung dieses Verbrauchs eine Packung mit 300 mg und eine mit 30 mg an anstatt eine Packung mit 300 mg und 2 Packungen mit 30 mg.

Den Verbrauch für Carboplatin berechnet der pU nach der in der Fachinformation [11] angegebenen Formel von Calvert unter der Annahme einer Fläche unter der Kurve (AUC)-Wertes von 5 mg * min/ml und einer glomerulären Filtrationsrate von 120 ml/min und berechnet so einen durchschnittlichen Verbrauch von 725 mg pro Patient und Behandlungstag. Nach Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [12] sollte Carboplatin aber mit (maximal) 500 mg/m² KOF entsprechend einem AUC-Wert von 6 mg * min/ml dosiert werden. Hierbei ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 945 mg pro Patient und Behandlungstag.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2015 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Bei Gemcitabin setzt der pU eine Packungsgröße von 2000 mg an, um den Verbrauch zu decken. Wirtschaftlicher wäre die Verwendung von 2 Packungen mit je 1000 mg.

Schließlich ließ sich mit dem angegebenen Stand der Lauer-Taxe für Vinorelbin 50 mg ein Präparat finden, das nach Abzug der Rabatte wirtschaftlicher war als das vom pU gewählte Präparat.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [9-11,15,26-29].

Für die Therapie mit Cisplatin berechnet der pU Kosten für eine forcierte Diurese, Hydrierung sowie für eine Tonschwellenaudiometrie. Bei Paclitaxel und Pemetrexed fallen Kosten für eine Prämedikation mit verschiedenen Arzneimitteln an. Zusätzlich ergeben sich Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe.

Bei der Hydrierung im Rahmen der Therapie mit Cisplatin berechnet der pU einen Verbrauch von durchschnittlich 3 Litern pro Zyklus Natriumchlorid. Laut Fachinformation [10] kann der Verbrauch auch deutlich höher liegen. Bei der Prämedikation Dexamethason 4 mg Tabletten in der Therapie mit Pemetrexed [9] wurde kein Herstellerrabatt abgezogen. Die Kosten für die Prämedikation in der Therapie mit Paclitaxel stellen eine Überschätzung dar. Zum einen kann Dexamethason, welches der pU als Infusionslösung angesetzt hat, laut Fachinformation [28] auch oral verabreicht werden, wodurch sich deutlich geringere Kosten ergeben. Eine Überschätzung der Kosten findet sich auch bei Diphenhydramin sowie bei Cimetidin. Hier führt die Auswahl von Ranitidin anstelle von Cimetidin, welches laut Fachinformation ebenfalls verwendet werden kann, zu geringeren Kosten.

Die für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe anfallenden Kosten wurden bei der Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin zu gering angesetzt, da beide laut Fachinformation 2-mal pro Zyklus verabreicht werden.

Für die Berechnung der Kosten der zytostatischen Infusionstherapie können entsprechende EBM-Ziffern zugrunde gelegt werden.

Einige Fachinformationen enthalten Angaben wie z. B. regelmäßige Blutuntersuchungen, die zusätzliche Kosten verursachen. Diese hat der pU nicht berücksichtigt

Bei der Testung auf den ALK-Status mittels eines validierten ALK-Nachweisverfahrens handelt es sich nach Aussage des pU um Routinediagnostik, sodass hierfür keine zusätzlichen Kosten für die Therapie mit Crizotinib anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für Crizotinib, für die Kombinationstherapien Cisplatin und Pemetrexed, Cisplatin und Docetaxel, Cisplatin und Vinorelbin sowie für die Monotherapie mit Vinorelbin liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapien Cisplatin und Gemcitabin, Carboplatin und Gemcitabin, sowie für die Monotherapie mit Gemcitabin wurden überschätzt.

Eine Unterschätzung der pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten zeigt sich bei den Kombinationstherapien Cisplatin und Paclitaxel sowie bei Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel und Vinorelbin.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten sowie die eigenen Berechnungen findet sich in Tabelle 8.

Die für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe anfallenden Kosten wurden bei der Therapie mit Gemcitabin und Vinorelbin in der Kombinationstherapie zu gering angesetzt. Für die Kosten der zytostatischen Infusionstherapie können entsprechende EBM-Ziffer zugrunde gelegt werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass nicht alle infrage kommenden Patienten mit ALK-positivem NSCLC in Erstlinientherapie mit Crizotinib behandelt werden, da nach seiner Aussage platinhaltige Kombinations-Chemotherapien einen hohen Stellenwert in der Versorgung nicht vorbehandelter NSCLC-Patienten haben und nicht alle Patienten auf den ALK-Status des Tumorgewebes getestet werden. Erwartete Versorgungsanteile beziffert der pU nicht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Datenlage in Deutschland für diese Zielpopulation ist unsicher. Die vom pU ermittelte Größe der GKV-Zielpopulation der Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 liegt in einer plausiblen Größenordnung. Zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit ECOG-PS 2 gemäß den Vorgaben des G-BA fehlen Angaben im Dossier. Unter Berücksichtigung der in Modul 3 des Dossiers jeweils minimalen und maximalen angegebenen Anteilswerte berechnen sich 299 bis 898 Patienten mit NSCLC und ALK-positivem Mutationsstatus mit ECOG-PS 0 bis 2 in der GKV-Zielpopulation. Hiervon haben 54 bis 191 Patienten einen ECOG-PS 2.

Die vom pU berechneten pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für Crizotinib, für die Kombinationstherapien Cisplatin und Pemetrexed, Cisplatin und Docetaxel, Cisplatin und Vinorelbin sowie für die Monotherapie mit Vinorelbin liegen in einer plausiblen Größenordnung. Für die Kombinationstherapien Cisplatin und Gemcitabin, Carboplatin und Gemcitabin, sowie für die Monotherapie mit Gemcitabin wurden die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten überschätzt. Eine Unterschätzung zeigt sich bei den Kosten der Kombinationstherapien Cisplatin und Paclitaxel sowie für Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel und Vinorelbin. Die für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe anfallenden Kosten wurden bei der Therapie mit Gemcitabin und Vinorelbin teilweise zu gering angesetzt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Crizotinib wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

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

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf den ersten Teil des Anwendungsgebiets, die Erstlinienbehandlung mit Crizotinib.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Crizotinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) 	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 2) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.</p> <p>c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar des Instituts
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC in Erstlinientherapie (ECOG-PS 0, 1 oder 2) ^b	678	Eigene Berechnungen unter Berücksichtigung der Angaben in Modul 3 des Dossiers und dem Minimum und Maximum der jeweils herangezogenen Quellen. Es ergeben sich 299 bis 898 Patienten mit NSCLC und ALK-positivem Mutationsstatus mit ECOG-PS 0 bis 2 in der GKV-Zielpopulation ^c . Hiervon haben 54 bis 191 Patienten einen ECOG-PS 2 ^b .
	davon Patienten mit ECOG-PS 2	Keine Angabe des pU	
<p>a: Angabe des pU b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden. c: Eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben im Modul 3. ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC in Erstlinientherapie (ECOG-PS 0, 1 oder 2)	74 046,33	Die Angaben sind plausibel.
Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC in Erstlinientherapie (ECOG-PS 0, 1 oder 2)	76 099,86	Die Angaben sind plausibel.
Gemcitabin		15 293,88	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin stellen eine Überschätzung dar, da für Gemcitabin nicht die preisgünstigsten Packungen gewählt wurden. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 7708,31 € bis 8921,94 € (laut pU: 11 953,04 €). Der pU vernachlässigt Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe. Eine Neuberechnung ergibt für Gemcitabin Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro Patient und Jahr von 2754,00 € (laut pU: 1377,00 €).
Docetaxel		27 896,66	Die Angaben sind plausibel.
Paclitaxel		27 535,24	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel stellen eine Unterschätzung dar, da der Verbrauch von Paclitaxel zu gering angesetzt wurde. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 25 405,82 € (laut pU: 23 576,79 €). Die Angaben des pU zu den Kosten der laut Fachinformation erforderlichen Prämedikation mit Dexamethason für Paclitaxel stellen eine Überschätzung dar.
Vinorelbin		10 658,32	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe. Eine Neuberechnung ergibt für Vinorelbin pro Patient und Jahr Kosten von 2754,00 € (laut pU: 1377,00 €).

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC in Erstlinientherapie (ECOG-PS 0, 1 oder 2)	80 391,00	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed stellen eine Unterschätzung dar, da für Carboplatin der Verbrauch pro Patient und Behandlungstag zu gering angesetzt wurde. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 79 498,63 € (laut pU: 77 465,94 €).
Gemcitabin		19 585,02	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin stellen eine Überschätzung dar, da für Carboplatin der Verbrauch pro Patient und Behandlungstag zu gering angesetzt und für Gemcitabin nicht die preisgünstigsten Packungen gewählt wurden. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 15 364,77 € (laut pU: 16 831,02 €). Der pU vernachlässigt Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe. Eine Neuberechnung ergibt für Gemcitabin Kosten pro Patient und Jahr von 2754,00 € (laut pU: 1377,00 €).
Docetaxel		32 187,80	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit Docetaxel stellen eine Unterschätzung dar, da für Carboplatin der Verbrauch pro Patient und Behandlungstag zu gering angesetzt wurde. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 31 467,00 € (laut pU: 29 344,80 €).
Paclitaxel		31 358,54	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel stellen eine Unterschätzung dar, da für Carboplatin der Verbrauch pro Patient und Behandlungstag zu gering angesetzt wurde. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 32 059,28 € (laut pU: 27 986,93 €). Die Angaben des pU zu der laut Fachinformation erforderlichen Prämedikation mit Dexamethason für Paclitaxel stellen eine Überschätzung dar.
Vinorelbin		14 481,62	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin stellen eine Unterschätzung dar, da für Carboplatin und Vinorelbin der Verbrauch pro Patient und Behandlungstag zu gering angesetzt wurde. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 13 540,67 bis 14 716,39 € (laut pU: 11 727,62 €). Der pU vernachlässigt Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe. Eine Neuberechnung ergibt für Vinorelbin Kosten pro Patient und Jahr von 2754,00 € (laut pU: 1377,00 €).

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC in Erstlinientherapie (ECOG-PS 2)	12 588,81	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Gemcitabin stellen eine Überschätzung dar, da für Gemcitabin nicht die preisgünstigsten Packungen gewählt wurden. Eine Neuberechnung ergibt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 5416,32 € (laut pU: 9429,81 €).
Vinorelbin		11 691,16	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Vinorelbin sind in der Größenordnung plausibel.

a: Angaben des pU
b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe.
c: eigene Berechnungen

ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„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 ^d 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
Bradykardie Grad 2, 3 ^{c, d} Symptomatisch, kann schwerwiegend und medizinisch bedeutsam sein, medizinische Intervention indiziert	Absetzen bis zur Erholung auf Grad ≤ 1 oder auf eine Herzfrequenz von 60 oder höher Überprüfung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen sowie von Antihypertensiva

<i>CTCAE^a Grad</i>	<i>XALKORI-Behandlung</i>
	<p><i>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</i></p> <p><i>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</i></p>
<p><i>Bradykardie Grad 4^{c,d,e}</i></p> <p><i>Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention indiziert</i></p>	<p><i>Werden keine gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie eine Bradykardie verursachen, muss die Therapie abgebrochen werden</i></p> <p><i>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</i></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 $> 2,5 \times \text{ULN}$ (oberer Normalwert [upper limit of normal]) ausgeschlossen, oder, falls verursacht durch die zugrunde liegende maligne Erkrankung, mit $> 5,0 \times \text{ULN}$ oder bei Gesamtbilirubinwerten $> 1,5 \times \text{ULN}$. 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 ($60 \leq \text{Kreatinin-Clearance [CLcr]} < 90 \text{ ml/min}$) oder mäßiger ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$) 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 ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) 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).“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167-2177.
4. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii27-iii39.
5. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR et al. Non-small cell lung cancer, version 6.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(5): 515-524.
6. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 04.2015 [Zugriff: 02.03.2016]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/version-18022016T125026/@_@view/pdf/20160115-062034.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc-stand-april-2015.pdf.
7. European Medicines Agency. Xalkori: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002489/II/0024 [online]. 22.10.2015 [Zugriff: 14.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002489/WC500200132.pdf.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
9. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 11.2012. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
11. Medac. Carbomedac 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 05.05.2015 [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>.

13. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F 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(Suppl 2): e1-e164.
14. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.
15. Pfizer. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 11.2015.
16. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Berlin: RKI; 2013. URL: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.html?nn=2637234>.
17. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz; 21.04.2014; Berlin, Deutschland. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
18. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C33, C34; kleinzell. BC [online]. 13.05.2015. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34s_G.pdf.
19. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C33, C34; nicht-kleinzell. BC [online]. 13.05.2015. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf.
20. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3.
21. Vardy J, Dadasovich R, Beale P, Boyer M, Clarke SJC. Eligibility of patients with advanced non-small cell lung cancer for phase III chemotherapy trials. *BMC Cancer* 2009; 9: 130.
22. iOmedico. Tumorregister Lungenkarzinom: Sonderauswertung; Datenstand 31.01.2015 [unveröffentlicht]. 2015.
23. Conde E, Angulo B, Izquierdo E, Munoz L, Suarez-Gauthier A, Plaza C et al. The ALK translocation in advanced non-small-cell lung carcinomas: preapproval testing experience at a single cancer centre. *Histopathology* 2013; 62(4): 609-616.
24. Martinez P, Hernandez-Losa J, Montero MA, Cedres S, Castellvi J, Martinez-Marti A et al. Fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry as diagnostic methods for ALK positive non-small cell lung cancer patients. *PLoS One* 2013; 8(1): e52261.

25. Robert Koch-Institut, Deutschland GdeKi (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf? blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile).
26. Teva. Docetaxel Teva 80 mg: Fachinformation [online]. 08.2010. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
27. Teva. Gemcitabin Teva 40 mg/ml: Fachinformation [online]. 11.2011. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
28. Hospira. Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
29. Teva. Vinorelbin Teva 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2011. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Afatinib [online]. 08.05.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Crizotinib [online]. 02.05.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.

Anhang A – Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib versus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PROFILE 1014	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Crizotinib (N = 172) ^b Chemotherapie (N = 171) ^b Davon: Pemetrexed + Cisplatin (n = 91) Pemetrexed + Carboplatin (n = 78)	Screening: ≤ 28 Tage vor der Randomisierung Behandlung: bis zum Tumorprogress, Tod, Sicherheitsbedenken oder Patientenwunsch. Crizotinib: keine maximale Behandlungsdauer Chemotherapie: maximal 6 Zyklen à 21 Tage Beobachtung: bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	169 Zentren in 31 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hongkong, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Luxemburg, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 01/2011 – laufend Datenschnitt der vorgelegten Analyse am 30.11.2013	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus, UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Im Crizotinib-Arm wurde 1 Patient nicht behandelt und im Kontrollarm wurden 2 Patienten nicht behandelt.

ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom;

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib versus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
PROFILE 1014	Ohne vorab festgelegte maximale Behandlungsdauer Crizotinib oral 250 mg 2-mal täglich Zusätzlich: ▪ Folsäure (0,35 bis 1 mg) oral, täglich, 7 Tage vor bis 3 Wochen nach erster Dosis ▪ Vitamin B12 (1 mg) i. m. Injektion, einmalig etwa 7 Tage vor erster Dosis	Jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus, maximal 6 Zyklen: Pemetrexed 500 mg/m ² i. v. + Cisplatin 75 mg/m ² i. v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i. v. + Carboplatin i. v. (Dosierung zur Erlangung einer AUC von 5 oder 6mg * min/ml) Zusätzlich jeweils: ▪ Folsäure (0,35 bis 1 mg) oral, täglich, 7 Tage vor erster bis 3 Wochen nach letzter Pemetrexed-Dosis ▪ Vitamin B12 (1 mg) i. m. Injektion, erste Dosis ungefähr 7 Tage vor erster Pemetrexed-Dosis, danach Wiederholung alle 9 Wochen bis zum Ende der Chemotherapie ▪ Kortikosteroide (oral, i. m., i. p. oder i. v.) äquivalent zu 2-mal täglich 4 mg oralem Dexamethason am Tag der Behandlung, sowie ein Tag davor und danach.	Vorbehandlung ^a ▪ adjuvante Chemotherapie für Stadien I – III oder kombinierte Chemo-/Radiotherapie der lokal fortgeschrittenen Erkrankung mussten innerhalb von 12 Monaten vor der dokumentierten Progression abgeschlossen gewesen sein Nicht erlaubte Vorbehandlung ^a ▪ systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium (IIIB oder IV) ^b Begleitbehandlung ▪ Antiemetika, Antidiuretika und Analgetika sowie hämatopoetische Wachstumsfaktoren ▪ palliative Radiotherapie, falls vom Prüfarzt als notwendig erachtet Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ Cytochrom 3A4 Inhibitoren oder Induktoren ^c ▪ andere antineoplastische Therapie ▪ Nichtsteroidale Antiphlogistika ^d
<p>a: Vorbehandlung der fortgeschrittenen Erkrankung b: 7,3 % der Patienten erhielten eine systemische Therapie, 92 % davon neoadjuvant oder adjuvant. c: Die topische Anwendung von Amprenavir, Delavirdine, Diltiazem, Erythromycin, Miconazole und Verapamil war beginnend mit Amendment 5 erlaubt. d: In den 5 Tagen vor der Randomisierung. Danach erlaubt für Patienten im Crizotinib-Arm und verboten bis 2 Tage nach der letzten Gabe von Pemetrexed im Kontrollarm).</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; i. m.: intramuskulär; i. p.: intraperitoneal; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Fetscher, Sebastian	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Köhler, Michael; Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankun- gen e.V. - DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?