

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Crizotinib (XALKORI®)*

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best Supportive Care
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	ECOG-Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Standardisiertes Instrument zur Messung von Funktion und Symptomen bei Lungenkrebs-erkrankung (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung)
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast growth factor receptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PDGFR	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor
PS	Performance Status
QLQ C-30/LC-13	Standardisierte Instrumente zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire QLQ-C-30/QLQ LC-13)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TTD	Zeit bis zur Symptomverschlechterung (Time to Detoriation)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

<b>Name:</b>	<b>Friedhelm Leverkus</b>
<b>Position:</b>	<b>Director Health Technology Assessment and Outcomes Research</b>
<b>Adresse:</b>	<b>Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10, 10785 Berlin</b>
<b>Telefon:</b>	<b>Tel: +49 (0)30 55 00 55 – 52 35 7</b>
<b>Fax:</b>	<b>Fax: +49 (0) 30 550054 – 52 45 9</b>
<b>E-Mail:</b>	<b>friedhelm.leverkus@pfizer.com</b>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Crizotinib
<b>Handelsname:</b>	XALKORI®
<b>ATC-Code:</b>	L01XE16

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

Crizotinib (XALKORI®) gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren und hemmt selektiv die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) sowie die c-Met/HGFR-, ROS- und RON-Kinasen. Durch chromosomale Inversion oder Translokation können onkogene Varianten der ALK entstehen, die in 2 bis 4,8 % aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) nachweisbar sind. In Folge der ständigen ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen, die in Wachstum von Tumoren resultieren kann. Durch spezifische Inhibition der ALK und ihrer onkogenen Varianten kann Crizotinib das Tumorwachstum unterbinden.

Bei vorbehandeltem fortgeschrittenen NSCLC werden aktuell die Monotherapien Docetaxel, Erlotinib, und mit Einschränkung bei der Histologie auch Pemetrexed (Nichtplattenepithel), Nintedanib in Kombination mit Docetaxel (Adenokarzinom), oder Nivolumab (zur Zeit nur bei Plattenepithelkarzinom empfohlen) in Leitlinien empfohlen. Der Antimetabolit Pemetrexed und der Mitosehemmer Docetaxel inhibieren den Zellzyklus unspezifisch, Nivolumab als monoklonaler anti-PD1Antikörper inhibiert die Interaktion zwischen tumorspezifischen T-Zellen und Tumorzellen und fördert dadurch die Reaktivierung der tumorspezifischen T-Zellantwort. Zu der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren gehören auch Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimeritinib und Nintedanib. Die vier ersten sind durch ein anderes Kinasenaffinitätsprofil als Crizotinib charakterisiert und hemmen vornehmlich die bzw. EGFR-Tyrosinkinase, außer Erlotinib ist die Zulassung dieser EGFR-



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TKI auf Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen beschränkt. Afatinib besitzt seit 31.03.2016 eine Zulassungserweiterung auch bei fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie bei Fortschreiten des Tumors nach Platin-basierter Chemotherapie. Nintedanib ist ein sogenannter Angiogenesehemmer und blockiert VEGFR, PDGFR und FGFR. Darüber hinaus besitzt auch Ramucirumab als humaner Antikörper eine Zulassung in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC, der an den VEGF Rezeptor-2 bindet und dadurch die die Liganden-stimulierende Aktivierung des VEGF Rezeptor-2 und nachgeordneter Signalkaskaden verhindert.

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

Crizotinib ist das erste spezifische Arzneimittel, das bisher für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen ALK-positiven *NSCLC* zugelassen worden ist. Alle genannten im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel inhibieren die ALK nicht. Insofern unterscheidet sich sein Wirkmechanismus grundsätzlich von allen anderen in Deutschland im Indikationsgebiet bereits zugelassenen Arzneimitteln – mit Ausnahme von Ceritinib. Mit Ceritinib besitzt seit Mai 2015 ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor eine Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem *NSCLC*. Die Zulassung in der EU wurde unter besonderen Bedingungen erteilt und ist ausschließlich auf Patienten beschränkt, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt worden sind.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
XALKORI <sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms ( <i>non small cell lung cancer, NSCLC</i> ).	23.10.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Für Crizotinib wurde bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) eine bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorisation) entsprechend den Vorgaben nach „Article 14(7) of Regulation EC No 726/2004 and Regulation EC No 507/2006“ beantragt.

Die positive Bewertung durch den CHMP der EMA vom 19. Juli 2012 befürwortet die Erteilung einer bedingten Zulassung, entsprechend der Regulation EC No 507/2006.

Die bedingte Zulassung von Crizotinib durch die Europäische Kommission erfolgte am 23. Oktober 2012.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms ( <i>non small cell lung cancer, NSCLC</i> ).	23.11.2015

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom ( <i>non small cell lung cancer, NSCLC</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie angezeigt (insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2)</li> <li>• Chemotherapie nicht angezeigt (insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und ggf. 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes*</li> <li>• Best Supportive Care (BSC)</li> </ul>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *G-BA: „Oder“ ist in diesem Zusammenhang so zu interpretieren, dass der Vergleich im Dossier für diese Population der zweckmäßigen Vergleichstherapie entweder gegenüber Docetaxel oder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber beiden - z.B. im Rahmen einer Studie wahlweise zum Einsatz kommenden Wirkstoffe – stattfinden kann.“ (G-BA Niederschrift vom 18.06.2012)		

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

Am 14.05.2012 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2012-B-011) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs wurden seitens des G-BA schriftlich festgehalten (18.06.2012) und anschließend durch den G-BA überarbeitet (04.07.2012, 06.08.2012). Die durch den G-BA festgelegten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden letztlich durch Pfizer in dieses Dossier übernommen (siehe Tabelle 1-7).

Seit dem Beratungsgespräch vom 14.05.2012 wurden von der Europäischen Kommission sieben neue Wirkstoffe zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen: Afatinib (Erstzulassung 25.09.2013, Zulassungserweiterung für Plattenepithel-Histologie (d.h. ohne notwendig vorliegende EGFR-Mutation): 31.03.2016), Ceritinib (Zulassung 06.05.2015), Necitumumab (Zulassung 15.02.2016), Nintedanib (Zulassung 21.11.2014), Nivolumab (Erstzulassung 28.10.2015, Zulassungserweiterung auch für Nicht-Plattenepithel-Histologie 04.04.2016), Osimertinib (Zulassung 02.02.2016) und Ramucirumab (Zulassung 25.01.2016).

Spezifisch für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC wurde ausschließlich der Wirkstoff Ceritinib zugelassen, jedoch ist der Einsatz nur bei Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung indiziert.

Von den sechs weiteren o.g. neuen Wirkstoffen liegen keine Daten vor, dass sie die ALK hemmen würden. Es liegen zum Teil histologische Einschränkungen für deren Zulassung vor, die deren Einsatz bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC ebenfalls nicht geeignet erscheinen lässt. Außerdem ist der therapeutische Stellenwert dieser Arzneimittel – zum Teil mit erst sehr kurz zurückliegendem Zulassungsdatum - nicht abschließend beurteilbar. Insgesamt werden deshalb alle seit der Beratung beim G-BA neu zugelassenen Wirkstoffe nicht als geeignete ZVT für Crizotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen.

Die Zielpopulation für Crizotinib besteht entsprechend der zugelassenen Indikation aus allen vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die sich in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden (Stadium IIIB/IV). Eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass, abhängig vom Allgemeinzustand und des Allgemeinzustandes, Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0 bis 2 für eine Chemotherapie geeignet sind. Für diese Patienten ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Lediglich sehr wenige Patienten, die bei einem ECOG-PS von 3 oder sogar 4 Crizotinib erhalten können, gehören ebenfalls zur Zielpopulation. Generell werden im deutschen Versorgungsalltag Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS > 2) nur in begründeten, seltenen Ausnahmefällen mit einer Chemotherapie behandelt, stattdessen erhalten diese in der Regel und nach Leitlinienempfehlung BSC.

Die Zielpopulation wird deshalb auf die Patientenpopulation mit einem ECOG-PS 0 bis 2 sowie zusätzlich wenigen Patienten mit einem ECOG-PS 3 oder 4 eingeschränkt.

### **1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen**

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

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

Die Grundlage für den Zusatznutzen bilden die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studie (RCT) PROFILE 1007, in der Crizotinib direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wird.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Symptomatik (Morbidität) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Letztere beide jeweils gemessen anhand der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) sowie Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-8 dargestellt und begründen den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Crizotinib.

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

Tabelle 1-8: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Studie: PROFILE 1007	RR bzw. HR [95% KI], p-Wert		Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	HR: 0,49 [0,37-0,64], p<0,001		Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
<b>Mortalität: Gesamtüberleben (OS)</b>	HR: 0,85 [0,66-1,10], p=0,228		kein Zusatznutzen belegt
Studie: PROFILE 1007 gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRO): EORTC QLQ-C30	Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert	Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung
- Globaler Gesundheitszustand	RR: 2,1 [1,4-3,0], p<0,001	HR: 0,59 [0,43-0,81], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Körperliche Funktion gesamte Zielpopulation Hirnmetastasen Keine Hirnmetastasen	RR: 2,3 [1,4-3,8], p<0,001	HR: 0,95 [0,53-1,71], p=0,856 HR: 0,31 [0,19-0,49], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Rollenfunktion	RR: 2,1 [1,4-3,3], p<0,001	HR: 0,57 [0,42-0,77], p<0,001	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen
- Emotionale Funktion	RR: 1,5 [1,1-2,2], p=0,013	HR: 0,61 [0,41-0,91], p=0,015	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Kognitive Funktion	RR: 1,0 [0,6-1,6], p=0,916	HR: 0,84 [0,61-1,16], p=0,281	kein Zusatznutzen belegt
- Soziale Funktion gesamte Zielpopulation EGFR-Vortherapie Keine EGFR-Vortherapie	RR: 1,6 [1,1-2,1], p=0,006 RR: 3,1 [1,3-7,7], p=0,003	HR: 0,54 [0,39-0,76], p<0,001 HR: 0,11 [0,02-0,49], p<0,001 HR: 0,63 [0,44-0,89], p=0,008	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

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

<b>Studie: PROFILE 1007 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-C30</b>	<b>Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert</b>	<b>Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung</b>
- Müdigkeit	RR: 2,3 [1,6-3,2], p<0,001	HR: 0,48 [0,36-0,64], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Übelkeit und Erbrechen	gesamte Zielpopulation Hirnmetastasen keine Hirnmetastasen	RR: 0,8 [0,5-1,4], p=0,463  HR: 1,79 [1,07-2,98], p=0,022 HR: 0,98 [0,68-1,41], p=0,897	kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringeren Nutzen kein Zusatznutzen belegt
- Schmerzen	RR: 2,1 [1,5-3,1], p<0,001	HR: 0,57 [0,41-0,78], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Atemnot	RR: 2,0 [1,4-2,9], p<0,001	HR: 0,41 [0,28-0,60], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schlaflosigkeit	RR: 1,3 [0,9-1,8], p=0,170	HR: 0,62 [0,43-0,89], p=0,009	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
- Appetitlosigkeit	RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,015	HR: 0,65 [0,46-0,91], p=0,010	kein Zusatznutzen belegt
- Verstopfung	RR: 0,7 [0,4-1,1], p=0,101	HR: 1,88 [1,36-2,61], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Diarrhoe	RR: 0,9 [0,5-1,5], p=0,660	HR: 2,22 [1,59-3,09], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
- Finanzielle Schwierigkeiten	RR: 1,6 [1,1-2,3], p=0,023	HR: 0,59 [0,37-0,95], p=0,028	kein Zusatznutzen belegt
<b>Studie: PROFILE 1007 Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13</b>	<b>Response Verbesserung RR [95% KI], p-Wert</b>	<b>Zeit bis zur Verschlechterung HR [95% KI], p-Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Gesamtschau aus Response und Zeit bis zur Verschlechterung</b>
- Atemnot	RR: 2,3 [1,5-3,4], p<0,001	HR: 0,51 [0,37-0,70], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Husten	Europa Nordamerika Asien Andere	RR: 1,7 [1,3-2,2], p<0,001  HR: 0,64 [0,43-0,96], p=0,031 HR: 0,21 [0,09-0,49], p<0,001 HR: 0,39 [0,14-1,12], p=0,069 HR: 1,30 [0,72-2,34], p=0,387 HR: nicht schätzbar	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
- Bluthusten	RR: 0,9 [0,4-2,3], p=0,877	HR: 0,26 [0,13-0,53], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Mundschmerzen	< 65 Jahre	RR: 1,0 [0,5-2,2], p=0,968  HR: 0,57 [0,38-0,86], p=0,007	kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen



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

	≥ 65 Jahre		HR: 1,96 [0,70-5,50], p=0,189	kein Zusatznutzen belegt
- Schluckbeschwerden		RR: 1,7 [0,9-3,3], p=0,110	HR: 0,77 [0,52-1,14], p=0,182	kein Zusatznutzen belegt
- Periphere Neuropathie		RR: 1,0 [0,6-1,6], p=0,909	HR: 0,79 [0,56-1,11], p=0,166	kein Zusatznutzen belegt
- Haarausfall	gesamte Zielpopulation	RR: 1,5 [1,0-2,2], p=0,070	HR: 0,31 [0,21-0,46], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	< 65 Jahre		HR: 0,18 [0,11-0,30], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	≥ 65 Jahre		HR: 1,07 [0,38-2,98], p=0,900	kein Zusatznutzen belegt
	Hirnmetastasen		HR: 0,54 [0,29-1,01], p=0,046	kein Zusatznutzen belegt
	Keine Hirnmetastasen		HR: 0,21 [0,12-0,36], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Männlich		HR: 0,14 [0,06-0,29], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
	Weiblich		HR: 0,48 [0,30-0,77], p=0,002	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (Thorax)	Hirnmetastasen	RR: 1,0 [0,6-1,7], p=0,926	HR: 0,77 [0,37-1,61], p=0,486	kein Zusatznutzen belegt
	Keine Hirnmetastasen	RR: 2,7 [1,6-4,4], p<0,001	HR: 0,20 [0,11-0,34], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (Arm oder Schulter)		RR: 1,7 [1,2-2,6], p=0,005	HR: 0,53 [0,36-0,77], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
- Schmerzen (andere)	gesamte Zielpopulation		HR: 0,75 [0,52-1,07], p=0,105	kein Zusatznutzen belegt
	Männlich	RR: 0,7 [0,5-1,1], p=0,162		kein Zusatznutzen belegt
	Weiblich	RR: 1,9 [1,2-3,0], p=0,003		Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
<b>Studie: PROFILE 1007</b>		<b>HR [95% KI], p-Wert</b>		<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Morbidität (PRO): EORTC QLQ-LC13 Zeit bis zur Verschlechterung (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz)</b>		Hirnmetastasen	HR: 0,50 [0,37-0,66], p<0,001	kein Zusatznutzen belegt
		Keine Hirnmetastasen	HR: 0,90 [0,55-1,47], p=0,661	kein Zusatznutzen belegt
			HR: 0,37 [0,26-0,53], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad 3 oder 4</b>		< 65 Jahre	HR: 0,92 [0,69-1,23], p=0,580	kein Zusatznutzen belegt
		≥ 65 Jahre	HR: 0,82 [0,60-1,13], p=0,219	kein Zusatznutzen belegt
		Europa	HR: 1,72 [0,76-3,91], p=0,195	kein Zusatznutzen belegt
		Nordamerika	HR: 0,76 [0,46-1,27], p=0,300	kein Zusatznutzen belegt
			HR: 0,47 [0,24-0,95], p=0,035	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen

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

	Asien Andere	HR: 1,23 [0,79-1,92], p=0,352 HR: 6,92 [0,62-77,91], p=0,117	kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
<b>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>		HR: 1,11 [0,75-1,64], p=0,600	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten</b>		HR: 0,54 [0,33-0,89], p=0,015	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität</b>		HR: 5,14 [0,63-42,24], p=0,128	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasen-Werte</b>		HR: 2,28 [1,44-3,59], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis</b>		HR: 4,12 [0,49-34,65], p=0,192	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Intervallverlängerung</b>		HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Bradykardie</b>		HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Sehstörungen</b>		HR: 10,17 [5,92-17,50], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Übelkeit</b>	Männlich Weiblich	HR: 1,75 [1,27-2,42], p<0,001 HR: 1,12 [0,67-1,86], p=0,672 HR: 2,43 [1,59-3,69], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erbrechen</b>		HR: 2,84 [1,88-4,29], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Diarrhoe</b>		HR: 3,59 [2,44-5,29], p<0,001	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Verstopfung</b>		HR: 1,72 [1,17-2,54], p=0,006	Anhaltspunkt für geringeren Nutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Abdominale Schmerzen</b>		HR: 0,94 [0,55-1,61], p=0,826	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropathie</b>		HR: 0,80 [0,49-1,30], p=0,361	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neutropenie</b>	Europa Nordamerika Asien Andere	HR: 0,91 [0,60-1,39], p=0,668 HR: 0,93 [0,40-2,16], p=0,873 HR: 0,29 [0,10-0,88], p=0,029 HR: 1,15 [0,66-2,02], p=0,619 HR: 11,49 [0,72-183,79], p=0,084	kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukopenie</b>		HR: 1,05 [0,62-1,79], p=0,855	kein Zusatznutzen belegt

---

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

---

	Männlich Weiblich	HR: 0,44 [0,16-1,25], p=0,124 HR: 1,51 [0,78-2,94], p=0,221	kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Zyste</b>		HR: 2,64 [0,33-21,45], p=0,363	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ödem</b>		HR: 1,63 [1,03-2,57], p=0,036	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope</b>		HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Anämie</b>		HR: 0,79 [0,48-1,29], p=0,349	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Alopezie</b>		HR: 0,30 [0,17-0,54], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag</b>		HR: 0,41 [0,22-0,73], p=0,003	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Müdigkeit</b>		HR: 0,46 [0,31-0,69], p<0,001	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erhöhte Kreatinin-Blutwerte</b>		HR: 3,59 [1,02-12,72], p=0,047	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Perforation</b>		HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Herzversagen</b>		HR: Ereigniszahl zu gering	kein Zusatznutzen belegt

Abkürzungen: RR = Relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

§ Bewertung erfolgt aufgrund der Gesamtschau für die Gesamtpopulation, trotz Bewertung auf Subgruppenniveau. Siehe Begründung im Text unter der Tabelle

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit einem ECOG-PS von 3 oder 4	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die Studie PROFILE 1007 ist eine randomisierte, unverblindete Studie von hoher Qualität. Da die Auswertung des primären Endpunktes PFS verblindet erfolgte, liegt für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor und somit die Aussagesicherheit eines Hinweises auf einen Zusatznutzen. Für alle anderen Endpunkte liegt aufgrund der in Modul 4 dargelegten Gründe ein hohes Verzerrungspotential vor, so dass für diese Endpunkte die Aussagesicherheit eines Anhaltspunktes für einen Zusatznutzen besteht.

Aus der Interims-Analyse zum **Gesamtüberleben** (Datenschnitt vom 31.08.2015) lässt sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Therapiearme ableiten. Für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie ergibt sich im Endpunkt OS kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies ist darauf zurückzuführen, dass 87% der Patienten aus dem Chemotherapiearm nach dem Erreichen des Endpunktes PFS eine Behandlung mit Crizotinib erhalten haben, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Crizotinib führt, da

die Patienten gemäß dem ITT-Ansatz für die Analyse der ursprünglich randomisierten Therapie zugeordnet bleiben.

Eine Sensitivitätsanalyse mittels des *Rank-Preserving Structural Failure Time Modells* zeigt jedoch einen statistisch signifikanten, sehr deutlichen Vorteil von Crizotinib gegenüber Chemotherapie (HR = 0,38, 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall [0,04; 0,99],  $p < 0,0001$  stratifizierter Log-Rank-Test). Daraus ergibt sich, dass der hohe Anteil der Therapiewechsler von Chemotherapie auf Crizotinib hier tatsächlich das (unadjustierte) Ergebnis bezüglich des Gesamtüberlebens sehr stark zuungunsten von Crizotinib verzerrt hat.

Für das **progressionsfreie Überleben** liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor, da für diesen, wie in Modul 4 ausgeführt, beim Lungenkarzinom patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt mit einem Hazard Ratio von knapp 0,5 eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt werden konnte. Das erreichte mediane PFS von 7,7 Monaten unter Crizotinib entspricht damit den bekannten medianen Gesamtüberlebenszeiten unter Chemotherapie in der Indikation bzw. übersteigt diese bereits.

Zur Beurteilung der **Lebensqualität** und **Morbidität** bildeten die Ergebnisse der validierten Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 die Grundlage. Diese Lebensqualitäts- und Morbiditätsendpunkte sind jeweils direkt patientenrelevant.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung der **Lebensqualität** in den Dimensionen **Globaler Gesundheitszustand, Körperliche Funktion** und **Rollenfunktion** gezeigt. Für diese Dimensionen liegt damit **jeweils ein erheblicher Zusatznutzen** vor.

Für die Dimension **Soziale Funktion** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität gezeigt. Bei einer insgesamt statistisch signifikanten Verbesserung zugunsten von Crizotinib lag ein Beleg auf Subgruppeneffekt für das Merkmal „EGFR-Vorthherapie (ja/nein)“ vor. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte in beiden Subgruppen kann geschlossen werden, dass der **beträchtliche Zusatznutzen für die gesamte Population** vorhanden ist.

Für die Dimension **Emotionale Funktion** liegt eine relevante Verbesserung der Lebensqualität vor, womit sich aus diesem Ergebnis ein geringer Zusatznutzen ergibt.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-C30** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezüglich der Symptome **Müdigkeit, Schmerzen** und **Atemnot** gezeigt. Für diese Symptome liegt damit jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Für die Dimension **Schlaflosigkeit** liegt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, womit sich aus diesem Ergebnis ein **geringer Zusatznutzen** ergibt.

Bezüglich der Dimensionen **Verstopfung** und **Diarrhoe** des **EORTC QLQ-C30** liegt unter Crizotinib ein **geringerer Nutzen** im Vergleich zur Chemotherapie vor, da das zeitbezogene Risiko zur Verschlechterung unter Crizotinib erhöht ist.

Unter Verwendung des **EORTC QLQ-LC13** wurde eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezüglich der Symptome **Atemnot, Husten, Bluthusten, Haarausfall, Schmerzen (Arm oder Schulter) für die Gesamtpopulation** sowie für die Dimension **Schmerzen (Thorax)** bezüglich der Subpopulation der **Patienten ohne Hirnmetastasen** bei Baseline gezeigt. **Für diese Dimensionen und Kollektive liegt damit jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.**

Für die Dimensionen **Mundschmerzen** (in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre) und die Dimension **Schmerzen (andere)** (in der Subgruppe der Patientinnen) liegt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, womit sich für diese beiden Dimensionen jeweils ein **geringer Zusatznutzen** ergibt.

Für den aus den Symptom-Kategorien Schmerzen (Thorax), Husten und Atemnot zusammengesetzten Endpunkt **Zeit bis zur Verschlechterung** wurde insgesamt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikante, deutliche Verbesserung. Jedoch müssen aufgrund eines Belegs für einen Subgruppeneffekts für das Vorliegen von Hirnmetastasen diese beiden Subgruppen separat betrachtet werden. In der Subgruppe der **Patienten ohne Hirnmetastasen** liegt für die **Zeit bis zur Verschlechterung** wegen der bedeutsamen und bisher nicht erreichten, statistisch signifikanten Reduktion des zeitbezogenen Risikos einer Verschlechterung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

Bezüglich der **Nebenwirkungen** wurden die Zeiten bis zum Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, von unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Grade 3 oder 4, von unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studientherapie führten, sowie von 24 unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bewertet. Wegen der stark unterschiedlichen Expositionsdauern wurden *Time-To-Event* Analysen zur unverzerrten Beurteilung des Risikos für das Eintreten von Nebenwirkungen durchgeführt.

Sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und für unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 oder 4 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Für **unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studientherapie** führten, gab es eine Abschwächung bzw. relevante Vermeidung solcher unerwünschter Ereignisse unter Crizotinib, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründen.

Unter den dargestellten Nebenwirkungen von besonderem Interesse wurden bedeutsame Vermeidungen für die Ereignisse **Alopezie, Hautausschlag und Müdigkeit** und damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Crizotinib** gezeigt. Für **erhöhte Transaminasen-Werte** und für die Ereignisse **Sehstörungen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe und Verstopfung** lag ein unter Crizotinib niedrigerer Nutzen vor. Für Sehstörungen wird im Modul 4 im Detail diskutiert, dass es sich überwiegend um leichte und transiente Nebenwirkungen handelt; auch bei Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung und Diarrhoe war ein Anteil von über 95% der Ereignisse leicht.

Insgesamt ist damit für Crizotinib für Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC mit einem ECOG-PS von 0, 1 oder gegebenenfalls 2 (und einigen wenigen Patienten mit einem ECOG-PS > 2, die Crizotinib erhalten können) wegen der bedeutsamen Vermeidung und Linderung tumorassoziierter Symptome, der erheblichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitigem Vorliegen eines vor dem Hintergrund der Erkrankungsschwere moderaten, mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapien vergleichbaren Verträglichkeitsprofils ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben.

Diese Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf der Auffassung, dass PFS in dieser spezifischen Therapiesituation und in Kontext mit den weiteren Daten zu Symptomen und Lebensqualität als patientenrelevant betrachtet wird. Sollte der objektiv und durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung erfasste Endpunkt PFS nicht in die Wertung miteinfließen, leitet Pfizer analog zu der vorherigen G-BA Bewertung in der Gesamtschau einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

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

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

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

Die Zielpopulation für Crizotinib besteht entsprechend der zugelassenen Indikation (Anwendungsgebiet A) aus allen vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die sich in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden (Stadium IIIB/IV). Eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass, abhängig vom Allgemeinzustand und des Allgemeinzustandes, Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0 bis 2 für eine Chemotherapie geeignet sind. Für diese Patienten ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Lediglich sehr wenige Patienten, die bei einem ECOG-PS von 3 oder sogar 4 Crizotinib erhalten können, gehören ebenfalls zur Zielpopulation. Generell werden im deutschen Versorgungsalltag Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG-PS > 2) nur in begründeten, seltenen Ausnahmefällen mit einer Chemotherapie behandelt, stattdessen erhalten diese in der Regel und nach Leitlinienempfehlung BSC.

Die Zielpopulation wird deshalb auf die Patientenpopulation mit einem ECOG-PS 0 bis 2 sowie zusätzlich wenigen Patienten mit einem ECOG-PS 3 oder 4 eingeschränkt.

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

Das Lungenkarzinom ist bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung in Deutschland. Nach der Prognose des Robert-Koch-Instituts (RKI) wird die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2016 bei 35.000 Männern und 20.300 Frauen liegen. Laut Daten aus dem Jahr 2012 erkrankten Männer im Mittel mit 70 Jahren, Frauen mit 69 Jahren. Die Inzidenz steigt bei beiden Geschlechtern mit dem Alter



stark an. Wirksame Screening-Methoden zur Früherkennung konnten bislang noch nicht etabliert werden. In der Diskussion ist derzeit das Screening von Risikopersonen durch eine jährliche Niedrig-Dosis-CT-Untersuchung. Aus diesem Grund erfolgt die Diagnosestellung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Aggressivität der Erkrankung und die oftmals frühe Metastasierung führen zu einer ungünstigen Prognose für die Patienten. Bei Männern ist das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 25 % derzeit die häufigste und bei Frauen mit einem Anteil von 15 % die zweithäufigste Krebstodesursache. Mehr als 44.500 Menschen sterben in Deutschland pro Jahr an den Folgen dieser Krebserkrankung.

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und Tumorprogression sollte eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung erfolgen. Die Zweitlinientherapie orientiert sich am Allgemeinzustand des Patienten, an der Symptomatik der Erkrankung, an der Histologie und der Molekularbiologie. Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sollten eine Therapie mit Pemetrexed, Docetaxel (allein oder in Kombination mit Nintedanib, letzteres jedoch nur bei Adenokarzinom), Erlotinib oder BSC erhalten. Docetaxel, Erlotinib oder BSC sind ebenfalls bei Patienten mit unbekanntem EGFR- oder ALK-Status oder fehlender EGFR-Mutation bzw. ALK-Translokation bei Nicht-Plattenepithelkarzinom eine Therapieoption. Patienten mit einem Platten-Epithelkarzinom und unbekanntem bzw. fehlender EGFR- oder ALK-Translokation sollen Nivolumab in der Zweitlinie erhalten. Bei bekannter EGFR-Mutation sollte die Behandlung mit Gefitinib oder Afatinib durchgeführt werden, sofern vorher noch keine Behandlung mit einem EGFR TKI erfolgte.

Diese Therapieoptionen wirken jedoch nicht spezifisch auf die onkogene ALK-Fusion, die bei etwa 3,8 % der Patienten nachweisbar ist (angenommene Spannweite 2,0 % bis 4,8 %). Die klinische Wirksamkeit der unspezifischen Chemotherapeutika ist relativ gering. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf für bessere Therapieoptionen.

Bei Patienten mit einer ALK- -Translokation sollte die Therapie mit Crizotinib durchgeführt werden, falls Crizotinib nicht bereits in der Erstlinie zum Einsatz kam. In diesem Falle sollten diese Patienten in der Zweitlinie Ceritinib oder eine platinhaltige Kombinationschemotherapie, ggfs. zuzüglich Bevacizumab erhalten. Die Therapie sollte dabei bis zum Progress oder dem Auftreten von Toxizitäten fortgeführt werden.

Zusammenfassend lässt sich aus den bisher vorliegenden Daten ableiten, dass die molekulare Subentität des ALK-positiven NSCLC keinen günstigen prädiktiven Faktor für das Ansprechen auf zugelassene Chemotherapien oder auf Therapeutika, die auf andere onkogene Treibermutationen zugeschnitten sind, darstellt. Der therapeutische Bedarf in der Subgruppe des ALK-positiven NSCLC ist daher (mindestens) genauso hoch wie bei der gesamten Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom.

Für Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* steht mit Crizotinib eine spezifische und zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die zu einer erheblichen Verbesserung des PFS und einer klinisch signifikanten Verbesserung von Krankheitssymptomen und Lebensqualität führt.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit einem ECOG-PS von 3 oder 4	76 bis 427

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven <i>NSCLC</i>	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem ALK-positiven <i>NSCLC</i> , die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	Erheblich	74 bis 420
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven <i>NSCLC</i>	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem ALK-positiven <i>NSCLC</i> , die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (wenige Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	Kein Zusatznutzen	2 bis 7

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € <sup>a</sup>
Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1, und ggf. 2), sowie Einzelfälle von Patienten mit einem ECOG-PS von 3 oder 4	74.043,90	5.627.336,40 - 31.616.745,30 (bei 76 – 427 Patienten)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Modul3, Abschnitt 3.2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.		

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
5.627.336,40 bis 31.616.745,30

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	74.043,90	5.479.248,60 - 31.098.438,00 (bei 74 – 420 Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
5.479.248,60 - 31.098.438,00

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven <i>NSCLC</i>	Pemetrexed	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	72.177,03	3.097.838,13 - 17.582.324,51 (bei 58 % der 74 - 420 Patienten)
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven <i>NSCLC</i>	Docetaxel	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	24.097,12	748.938,49 - 4.250.731,97 (bei 42 % der 74 - 420 Patienten)
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven <i>NSCLC</i>	ZVT: Pemetrexed/Docetaxel (gewichtet 58% vs. 42%) <sup>b</sup>	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0,1 und ggf. 2)	51.983,47	3.846.776,78 - 21.833.057,40 (bei 74 - 420 Patienten)
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven <i>NSCLC</i>	Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandelten ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	10.098,00 – 50.882,00	20.196,00 - 356.174,00 (bei 2 - 7 Patienten)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Verteilung der Patienten auf die beiden als ZVT gewählten Chemotherapien wird mit 58 % für Pemetrexed und 42 % für Docetaxel in der Berechnung vorgenommen. Diese Gewichtung ergibt sich aus der Verteilung, die bei den in PROFILE 1007 eingeschlossenen Patienten zu beobachten war und bildet die Versorgungsrealität ab.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Anforderungen an die Diagnostik

Der ALK-positive *NSCLC*-Status sollte vor Beginn der Therapie erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen. Der ALK-Nachweis ist dabei mittels eines akkuraten und validierten Verfahrens (z. B. FISH) zu erbringen.

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

Die Behandlung mit Crizotinib sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie erfahrenen Arzt veranlasst und begleitet werden. Medizinischen Fachkreisen, die vermutlich Crizotinib verordnen bzw. anwenden, wird entsprechendes Lehrmaterial zur Verfügung gestellt.

### Dosierung und Behandlungsdauer

Die empfohlene Tagesdosis von Crizotinib beträgt 500 mg (zweimal 250 mg). Bei kontinuierlicher Einnahme sollte die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten erfolgen. Nach objektiver Krankheitsprogression kann eine Fortführung der Behandlung individuell erwogen werden. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann der Therapieabbruch, eine Unterbrechung der Anwendung und/oder eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 200 mg bzw. weiter auf einmal täglich 250 mg erforderlich werden. Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität (Transaminasenanstieg, Pneumonitis und QTc-Verlängerung) sind erstellt.

### Notwendige Überwachungsmaßnahmen

Patienten sollten entsprechend ihres individuellen Risikos überwacht werden. Im Risikomanagementplan sind die vorgesehenen Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen zusammengefasst.

Als wichtige identifizierte Risiken wurden darin beschrieben: Hepatotoxizität, Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung, QTc-Intervall-Verlängerung, Bradykardie, Sehstörung, Nierenzyste, Ödem, Leukopenie, Neuropathie und gastrointestinale Perforation. Als wichtige potentielle Risiken wurden Reproduktionstoxizität (einschließlich schwangere und stillende Frauen), Photosensitivität und Malignes Melanom beschrieben. Als wichtige Sicherheitsaspekte, zu denen Informationen fehlen, werden benannt: Patienten mit schwerer

Leberfunktionsstörung, Kinder und Jugendliche, Interaktion mit starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren, Substrate mit geringer therapeutischer Breite oder P-Glykoprotein Substrat und Patienten in Langzeitbehandlung.

#### Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Crizotinib ist ein Substrat von CYP3A4/5 und ein moderater Inhibitor von CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren kann die Plasmakonzentration von Crizotinib erhöhen oder erniedrigen und sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren / Induktoren und CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden. Weitere Wechselwirkungen, die auf der Induktion Pregnan-X-Rezeptor (PXR)-regulierter Enzyme oder der Hemmung von P-Glykoprotein (P-gp) beruhen, sind zu beachten. Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de pointes* induzieren können, sollte sorgfältig erwogen werden. Bei Kombination solcher Arzneimittel sollte eine Überwachung des QT-Intervalls erfolgen.

Crizotinib sollte wegen des Risikos für ausgeprägte Bradykardie in Kombination mit anderen möglicherweise Bradykardie-auslösenden Substanzen mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere mögliche Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln sind in der Fachinformation zu Crizotinib beschrieben.