

IQWiG-Berichte – Nr. 440

**Crizotinib
(NSCLC) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-41
Version: 1.0
Stand: 27.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Crizotinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-41

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas Krankenhaus, Bad Mergentheim

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
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Sarah Mostardt
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram

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	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1 (Chemotherapie-Population)	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	10
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	12
2.3.2.1 Neu vorgelegten Daten zu der Studie PROFILE 1007	12
2.3.2.2 Stark eingeschränkte Interpretierbarkeit des 2. Datenschnittes	13
2.3.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	17
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	17
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	17
2.4 Fragestellung 2 (BSC-Population).....	19
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	19
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	19
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	19
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	19
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	19
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	20
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	20
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	20
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	20
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	21

2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	22
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	22
2.6.2.3.2	Studienpool	23
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	23
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	24
2.6.2.4.3	Ergebnisse	24
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	26
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	26
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	26
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	27
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	27
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	28
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	28
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	28
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	28
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	28
3	Kosten der Therapie	29
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	29
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	29
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	33
3.2.1	Behandlungsdauer	33
3.2.2	Verbrauch	34

3.2.3	Kosten.....	34
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	34
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	34
3.2.6	Versorgungsanteile	35
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	35
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	36
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	36
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	37
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
5	Literatur	41
	Anhang A – Ergebnisse zum Gesamtüberleben	44
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib	4
Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib	9
Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population	11
Tabelle 5: Studienverlauf pro Datenschnitt – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population.....	14
Tabelle 6: Auswirkung fehlender Beobachtung zu UE im Kontrollarm – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population	16
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	38
Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population, 2. Datenschnitt (31.08.2015).....	44

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population, 2. Datenschnitt (31.08.2015) 44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient reported Outcome
PS	Performance-Status
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RPSFTM	Rank-Preserving Structural Failure Time Model
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) erstmalig zum 15.11.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 02.05.2015 aus, die er mit Beschluss vom 16.04.2015 auf den 01.04.2016 und mit Beschluss vom 07.01.2016 auf den 01.07.2016 verlängerte. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Crizotinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Crizotinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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 beziehungsweise 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls 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 2.5	<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 2.6	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 30.06.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) erstmalig zum 15.11.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 02.05.2015 aus, die er mit Beschluss vom 16.04.2015 auf den 01.04.2016 und mit Beschluss vom 07.01.2016 auf den 01.07.2016 verlängerte.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein) (nachfolgend als „Chemotherapie-Population“ bezeichnet)	Docetaxel oder Pemetrexed
2	Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein) (nachfolgend als „BSC-Population“ bezeichnet)	Best supportive Care

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU schließt sich bei seiner Wahl der Vergleichstherapie für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BA an. Für die Patienten der Best-supportive-Care (BSC)-Population legt er jedoch keine Daten vor, da eine Behandlung mit Crizotinib für diese Patienten in der Regel nicht intendiert sei.

Die Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU für beide Fragestellungen.

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

Ergebnisse zu Fragestellung 1 (Chemotherapie-Population)

Für Fragestellung 1 wird wie in der Erstbewertung die Studie PROFILE 1007 eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Die Studie PROFILE 1007 ist eine offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Crizotinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. Insgesamt wurden 347 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war. Eines der Abbruchkriterien war der Eintritt einer Progression bestimmt mittels einem unabhängigen Review gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1. Beim Eintritt einer Progression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms patientenindividuell zu einer Behandlung mit Crizotinib wechseln (Treatment Switching). Diese Behandlung erfolgte nicht in der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) PROFILE 1007, sondern in der einarmigen Studie A8081005.

Dauer der Nachbeobachtung

Außer für das Gesamtüberleben war die Dauer der Nachbeobachtung in der Studie PROFILE 1007 an das Ende der randomisierten Studienbehandlung geknüpft. So sollten die Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität maximal bis zum Tag der letzten Gabe der randomisierten Studienbehandlung erhoben werden, während die Endpunkte zu den Nebenwirkungen bis zu 28 Tage nach der letzten Gabe der randomisierten Studienmedikation dokumentiert werden sollten. Dieses Vorgehen wirkt sich aufgrund des patientenindividuellen Treatment Switching massiv auf die Nachbeobachtungszeit dieser Endpunkte aus.

Neu vorgelegten Daten zu der Studie PROFILE 1007

Für die Studie PROFILE 1007 liegen Analysen zu 2 Datenschnitten vor.

Für die Erstbewertung legt der pU die Daten des 1. Datenschnitts (30.03.2012) vor. Dies ist der Datenschnitt der finalen Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) und der Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Datenschnitt war Datengrundlage für die Erstbewertung von Crizotinib für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Für die vorliegende Bewertung legt der pU Daten aus dem 2. Datenschnitt (31.08.2015) vor. Dies ist der Datenschnitt der finalen Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Die vom pU auf Basis des 2. Datenschnitts vorgelegten Daten umfassen ausschließlich Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Endpunkten der Nebenwirkungen. Für die Endpunkte

zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU erneut Ergebnisse des 1. Datenschnitts vor.

Stark eingeschränkte Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts

Die vom pU vorgelegten Daten des 2. Datenschnitts sind nicht aussagekräftig. Dies liegt daran, dass die Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts im Vergleich zum 1. Datenschnitt aufgrund des höheren Anteils von Patienten mit Treatment Switching deutlich weiter eingeschränkt ist.

Aus dem Treatment Switching ergibt sich für das Gesamtüberleben ein grundsätzliches Problem, da unklar bleibt, wie lange die Patienten des Chemotherapie-Arms nach der Progression mit einer anderen antineoplastischen Folgetherapie als Crizotinib (oder nach individueller Entscheidung ohne antineoplastische Folgetherapie) gelebt hätten. Dieses Problem hat sich im Verlauf der Studie PROFILE 1007 verstärkt, da der Anteil der Patienten mit Treatment Switching von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt gestiegen ist. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben bedeutet das, dass bei einem derart hohen Anteil von Patienten mit Treatment Switching das vorliegende Ergebnis der Intention-to-treat(ITT)-Analyse zum Gesamtüberleben den interessierenden Behandlungseffekt von Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel ohne Treatment Switching nicht abbildet.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen führt der Abbruch der randomisierten Studienbehandlung durch das Treatment Switching zusätzlich zu einem größer werdenden Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen, da mit dem Treatment Switching die Behandlung und die Beobachtung der Patienten des Chemotherapie-Arms von der Studie PROFILE 1007 in die einarmige Studie A8081005 verlegt wurden. Die Patienten des Crizotinib-Arms wurden dagegen in der Studie PROFILE 1007 weiterbehandelt und für alle Endpunkte inklusive Nebenwirkungen weiterbeobachtet.

Die aus dem Studiendesign resultierenden Einschränkungen der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Nebenwirkungen bestanden zwar bereits zum 1. Datenschnitt, haben sich zum 2. Datenschnitt jedoch weiter vergrößert. Bei so einem hohen Anteil an Patienten mit Treatment Switching (87 %) bestand die Studie ab dem 2. Datenschnitt praktisch nur noch aus einem (Interventions-)Arm, der allein Daten zu Nebenwirkungen beitrug. Dies zeigt sich entsprechend an den Daten zur Behandlungsdauer. Während die mediane Behandlungsdauer im Crizotinib-Arm zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt von 31 auf 48 Wochen stieg, nahm sie im Chemotherapie-Arm von 12,3 auf nur 13 Wochen zu. Dabei erlitten im Chemotherapie-Arm nur sehr wenige zusätzliche Patienten ein UE nach dem 1. Datenschnitt, was primär die kurze Beobachtung weniger Patienten in diesem Arm widerspiegelt. Im länger beobachteten Crizotinib-Arm trat hingegen bei wesentlich mehr zusätzlichen Patienten ein UE auf.

In der beschriebenen Situation sind die vom pU vorgelegten Analysen zu den Nebenwirkungen aus dem 2. Datenschnitt nicht sinnvoll interpretierbar. Sie liefern im Vergleich zu den Ergebnissen des 1. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse.

Ergänzender Kommentar zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Im Dossier des pU stehen für den 2. Datenschnitt keine Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung, obwohl sie laut den Studienunterlagen zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt weiter erhoben wurden. Dieser Mangel bleibt in der vorliegenden Bewertung ohne Folgen, da diese Daten ähnlichen Einschränkungen der Interpretierbarkeit unterliegen wie die Daten zu den Nebenwirkungen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Wie oben dargestellt, ist die Datenlage zum 2. Datenschnitt aufgrund des Treatment Switchings und der maßgeblich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen deutlich unsicherer als zum 1. Datenschnitt. Dies führt dazu, dass die Daten des 2. Datenschnitts nicht aussagekräftig sind. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Aus den vorliegenden Daten ergeben sich keine neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen im Vergleich zu der Erstbewertung.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zur Ableitung des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts heranzieht. Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrachtet der pU die Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Dabei beansprucht der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen unter Einbezug des Endpunkts PFS und einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ohne Einbezug des Endpunkts PFS.

Ergebnisse zu Fragestellung 2 (BSC-Population)

Laut pU gehören die Patienten der BSC-Population nicht zur Zielpopulation von Crizotinib (Fragestellung 2), da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib nicht intendiert sei. Daher hat er für die Fragestellung 2 keine Informationsbeschaffung durchgeführt und keine Daten vorgelegt.

Da der pU im Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der BSC-Population vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Für Fragestellung 1 sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, die für die Bewertung nach der Befristung vorgelegt wurden, nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed abzuleiten. Für Fragestellung 2 legt der pU (wie

in der Erstbewertung) keine Daten vor. Daher gibt es im Vergleich zu den Aussagen zum Zusatznutzen aus der Erstbewertung (A12-15 und A13-13) keine neuen Erkenntnisse.

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 Patienten mit einem vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein) (nachfolgend als „Chemotherapie-Population“ bezeichnet)	Docetaxel oder Pemetrexed
2	Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein) (nachfolgend als „BSC-Population“ bezeichnet)	Best supportive Care

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU schließt sich bei seiner Wahl der Vergleichstherapie für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BA an. Für die Patienten der BSC-Population legt er jedoch keine Daten vor, da eine Behandlung mit Crizotinib für diese Patienten in der Regel nicht intendiert sei.

Die Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU für beide Fragestellungen.

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

2.3 Fragestellung 1 (Chemotherapie-Population)

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Crizotinib (Stand zum 12.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Crizotinib (letzte Suche am 12.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 12.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 06.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

Für Fragestellung 1 wird wie in der Erstbewertung [3] die Studie A8081007 – im Folgenden als „PROFILE 1007“ bezeichnet – eingeschlossen.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika, die Charakterisierung der Interventionen und die Patientencharakteristika der Studie PROFILE 1007 sind bereits in der Erstbewertung [3] beschrieben.

Die Studie PROFILE 1007 ist eine offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Crizotinib im Interventionsarm gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel im Kontrollarm. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. Insgesamt wurden 347 Patienten randomisiert, davon 173 Patienten in den Interventionsarm und 174 Patienten in den Kontrollarm.

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war. Abbruchkriterien waren beispielsweise Rücknahme der Einwilligungserklärung, inakzeptable Toxizität und Eintritt einer Progression. Der Eintritt der Progression wurde mittels einem unabhängigen Review gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 [4] bestimmt. Die Patienten beider Arme konnten die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus erhalten, falls sie nach Ermessen des Prüfarztes davon profitierten. Im Chemotherapie-Arm konnten die Patienten beim Eintritt der Progression schließlich noch patientenindividuell zu einer Behandlung mit Crizotinib wechseln (Treatment Switching). Diese Behandlung erfolgte nicht

in der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) PROFILE 1007, sondern in der einarmigen Studie A8081005 [5,6].

Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 4 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung pro Endpunkt in der Studie PROFILE 1007.

Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
PROFILE 1007	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 2 Monate bis zum Tod, bis zum Erreichen der Todesfälle, die für die finale Analyse des Gesamtüberlebens notwendig waren, bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis die Patienten für die Beobachtung verloren gingen (Lost-to-Follow-up).
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung, sofern nicht in den letzten 4 Wochen unter Behandlung erhoben, oder bis zum Erreichen der Todesfälle für die finale Analyse. bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung, sofern nicht in den letzten 4 Wochen unter Behandlung erhoben, oder bis zum Erreichen der Todesfälle für die finale Analyse.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung, sofern nicht in den letzten 4 Wochen unter Behandlung erhoben, oder bis zum Erreichen der Todesfälle für die finale Analyse.
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 28 Tage nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Außer für das Gesamtüberleben war die Dauer der Nachbeobachtung in der Studie PROFILE 1007 an das Ende der randomisierten Studienbehandlung geknüpft. So sollten die Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität maximal bis zum Tag der letzten Gabe der randomisierten Studienbehandlung erhoben werden, während die Endpunkte zu den Nebenwirkungen bis zu 28 Tage nach der letzten Gabe der randomisierten Studienmedikation dokumentiert werden sollten. Dieses Vorgehen wirkt sich aufgrund des patientenindividuellen Treatment Switching massiv auf die Nachbeobachtungszeit dieser Endpunkte aus, was sich anhand der Daten bestätigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Für die Auswertung des Gesamtüberlebens flossen auch die Daten nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation und gegebenenfalls nach dem Treatment Switching ein.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Die vom pU vorgelegten Daten des 2. Datenschnitts sind nicht aussagekräftig. Dies liegt daran, dass die Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts im Vergleich zum 1. Datenschnitt aufgrund des höheren Anteils von Patienten mit Treatment Switching deutlich weiter eingeschränkt ist. Für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben führte der Abbruch der randomisierten Studienbehandlung durch das Treatment Switching zum Abbruch der Beobachtung im Kontrollarm und damit zu einem größer werdenden Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Für die vom pU dargestellten Endpunkte zu Nebenwirkungen bedeutet das, dass der Datenzuwachs zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt durch die fehlende Nachbeobachtung im Kontrollarm der Studie deutlich geringer ist als im Crizotinib-Arm. Die Veränderungen der Daten vom 1. zum 2. Datenschnitts beruhen damit maßgeblich auf dem Crizotinib-Arm und sind deswegen nicht sinnvoll interpretierbar. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib ist daher weiterhin der 1. Datenschnitt maßgeblich.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Ergebnisse des 2. Datenschnitts beschrieben.

2.3.2.1 Neu vorgelegten Daten zu der Studie PROFILE 1007

Für die Studie PROFILE 1007 liegen Analysen zu 2 Datenschnitten vor.

Für die Erstbewertung legt der pU die Daten des 1. Datenschnitts (30.03.2012) vor. Dies ist der Datenschnitt der finalen Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) und der Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Datenschnitt war Datengrundlage für die Erstbewertung von Crizotinib für alle patientenrelevanten Endpunkte. Laut Amendment 13 der Studie A8081005 (26.04.2012), in die die Patienten des Chemotherapie-Arms der Studie PROFILE 1007 wechseln konnten, war mit der Verfügbarkeit der Ergebnisse zum primären Endpunkt (dem PFS) das Treatment Switching von der Studie PROFILE 1007 in die Studie A8081005 [7] auch ohne das Vorliegen einer Progression möglich.

Für die vorliegende Bewertung legt der pU Daten aus dem 2. Datenschnitt (31.08.2015) vor. Dies ist der Datenschnitt der finalen Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Die vom pU auf Basis des 2. Datenschnitts vorgelegten Daten umfassen ausschließlich Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Endpunkten der Nebenwirkungen. Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU erneut Ergebnisse des 1. Datenschnitts vor, obwohl diese Endpunkte laut den Studienunterlagen bis zur finalen Auswertung für Gesamtüberleben erhoben wurden.

Die Datenerhebung endete laut pU mit der Visite des letzten Patienten am 05.01.2016, und die Studie hat den Status „abgeschlossen“. Die Daten zwischen dem 31.08.2015 und dem

05.01.2016 sollen in einem zusätzlichen Studienbericht beschrieben werden, der allerdings laut pU nicht bei den Zulassungsbehörden vorgelegt werden wird. Wie aus Abschnitt 2.6.2.4.3 hervorgeht, sind die Daten aus diesem Zeitraum für die Ableitung des Zusatznutzens entbehrlich.

2.3.2.2 Stark eingeschränkte Interpretierbarkeit des 2. Datenschnittes

Bereits in der Erstbewertung von Crizotinib wurde diskutiert, dass ein hoher Anteil von Patienten mit Treatment Switching (also einem erlaubten Therapiewechsel vom Kontrollarm zu einer Behandlung mit Crizotinib) (62 %)² einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten Endpunkte haben kann ([3], Abschnitt 2.7.2.4.2). Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des 2. Datenschnitts wird durch den im Vergleich zum 1. Datenschnitt noch höheren Anteil an Patienten mit Treatment Switching (87 %) weiter eingeschränkt. Für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben ergibt sich durch das vermehrte Treatment Switching eine noch deutlich unterschiedlichere Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zusätzlich verringert.

Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Aus dem Treatment Switching ergibt sich für das Gesamtüberleben ein grundsätzliches Problem, da unklar bleibt, wie lange die Patienten des Chemotherapie-Arms nach der Progression mit einer anderen antineoplastischen Folgetherapie als Crizotinib (oder nach individueller Entscheidung ohne antineoplastische Folgetherapie) gelebt hätten. Dieses Problem hat sich im Verlauf der Studie PROFILE 1007 verstärkt, da der Anteil der Patienten mit Treatment Switching von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt gestiegen ist.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben bedeutet das, dass bei einem derart hohen Anteil von Patienten mit Treatment Switching das vorliegende Ergebnis der Intention-to-treat(ITT)-Analyse zum Gesamtüberleben (siehe Tabelle 9 und Abbildung 1 in Anhang A) den interessierenden Behandlungseffekt von Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel ohne Treatment Switching nicht abbildet. Die vom pU durchgeführte Sensitivitätsanalyse mittels des Rank-Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) [8] kann diese Unsicherheit nicht beseitigen. Latimer et al. [9] zeigen in Simulationen, dass der Anteil der Patienten mit Treatment Switching die Größe der Verzerrung maßgeblich beeinflusst.

Zusammenfassend ist die Interpretierbarkeit der Daten des Gesamtüberlebens zum 2. Datenschnitt stärker eingeschränkt als zum 1. Datenschnitt.

² Dieser Anteil ergibt sich aus den Angaben des pU zur Erstbewertung (108 von 174 Patienten mit Treatment Switching und bezieht sich auf die Patienten, die nach dem Wechsel zur Behandlung mit Crizotinib in die einarmige Studie A8081005 eingeschlossen wurden. Laut den Studienunterlagen der jetzigen Bewertung lag das Treatment Switching für 107 von 174 Patienten (61 %) vor. Darüber hinaus haben 5 Patienten eine Nachfolgetherapie mit Crizotinib außerhalb der Studie A8081005 erhalten. Somit liegt ein Therapiewechsel von der Chemotherapie zu Crizotinib für 112 (64 %) Patienten vor.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Die Probleme des hohen Anteils an Patienten mit Treatment Switching in der Studie PROFILE 1007 und der unterschiedlichen Beobachtungsdauer hängen eng zusammen. Mit dem Treatment Switching wurde die Behandlung und die Beobachtung der Patienten des Chemotherapie-Arms von der Studie PROFILE 1007 in die einarmige Studie A8081005 verlegt, in der alle Patienten Crizotinib erhielten. Die Patienten des Crizotinib-Arms wurden dagegen in der Studie PROFILE 1007 weiterbehandelt und für alle Endpunkte inklusive Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Die daraus resultierenden Einschränkungen der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Nebenwirkungen bestanden zwar bereits zum 1. Datenschnitt, haben sich zum 2. Datenschnitt jedoch wesentlich vergrößert. Dies wird nachfolgend erläutert.

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts wurden im Crizotinib-Arm noch 85 (49,1 %) Patienten mit Crizotinib behandelt, während nur noch 28 (16,1 %) der Patienten des Chemotherapie-Arms unter einer Behandlung mit Chemotherapie waren.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass über 80 % der im Chemotherapie-Arm verbliebenen Patienten zu einer Therapie mit Crizotinib wechselten. Bei einem so hohen Anteil an Patienten mit Treatment Switching, insbesondere wenn sie ihre Therapie zeitnah nach dem 1. Datenschnitt wechselten, bedeutet das, dass die Studie praktisch nur noch aus einem (Interventions-)Arm bestand, und dieser dann allein Daten zu Nebenwirkungen beitrug.

Der Wechsel von Patienten aus dem Kontrollarm der Studie PROFILE 1007 in die einarmige Studie A8081005 wird aus den Daten zur Behandlungsdauer deutlich. Tabelle 5 zeigt die Behandlungsdauer in der Studie PROFILE 1007 zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts.

Tabelle 5: Studienverlauf pro Datenschnitt – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Crizotinib N = 173		Pemetrexed oder Docetaxel N = 174	
	Datenschnitt			
PROFILE 1007	30.03.2012	31.08.2015	30.03.2012	31.08.2015
Behandlungsdauer [Wochen] ^a				
Median [Min; Max]	31,0 [1,3; 110,1]	48,0 [1,3; 262,6]	12,3 [3,0; 90,0]	13,0 [3;162]
Mittelwert (SD)	36,5 (25,9)	71,2 (64,8)	18,6 (17,9)	22 (27,4)
Beobachtungsdauer				
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: 1 (0,6 %) vs. 3 (1,7 %) Patienten wurden randomisiert aber nicht behandelt. Diese wurden bei der Schätzung der Behandlungsdauer nicht berücksichtigt.				
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

Während die mediane Behandlungsdauer im Crizotinib-Arm zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt von 31 auf 48 Wochen stieg, nahm sie im Chemotherapie-Arm von 12,3 auf nur 13 Wochen zu. Daraus wird deutlich, dass sich die Behandlung und Beobachtung in der Studie PROFILE 1007 nach dem 1. Datenschnitt im Wesentlichen auf Patienten im Crizotinib-Arm beschränkte.

In der Folge ist im 2. Datenschnitt das Verhältnis der Beobachtungsdauern für Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsarmen ungünstiger als im 1. Datenschnitt. Die mediane Behandlungsdauer betrug zum 2. Datenschnitt 48 Wochen im Crizotinib-Arm und 13 Wochen im Chemotherapie-Arm, während sie beim 1. Datenschnitt noch 31 versus 12,3 Wochen betragen hatte. Da im Dossier keine Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung vorliegen, wird sie anhand der Angaben zur Behandlungsdauer geschätzt.

Da die Endpunkte zu Nebenwirkungen maximal 28 Tage nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation erhoben wurden, wird bei der Schätzung der medianen Beobachtungsdauer 4 Wochen auf die mediane Behandlungsdauer aufgeschlagen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte der Nebenwirkungen eine geschätzte mediane Beobachtungsdauer von 52 versus 17 Wochen im 2. Datenschnitt (im Kontrollarm 33 % der geschätzten Beobachtungsdauer des Crizotinib-Arms), während sie im 1. Datenschnitt bei 35 versus 16,3 Wochen (im Kontrollarm 47 % der geschätzten Beobachtungsdauer des Crizotinib-Arms) lag. Die mit den unterschiedlichen Beobachtungszeiten zusammenhängende potenzielle Verzerrung ist aufgrund der größeren Unterschiede in der Beobachtungsdauer im 2. Datenschnitt stärker ausgeprägt als im 1. Datenschnitt.

Diese Situation spiegelt sich für die Studie PROFILE 1007 in den Anteilen der Patienten mit mindestens einem UE wider (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Auswirkung fehlender Beobachtung zu UE im Kontrollarm – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population

Studie	Crizotinib N = 172 ^a		Pemetrexed oder Docetaxel N = 171 ^a	
	Datenschnitt			
PROFILE 1007	30.03.2012	31.08.2015	30.03.2012	31.08.2015
Anzahl UE	2085	2734	1358	1430
n (%) Patienten mit UE	172 (100,0)	172 (100,0)	168 (98,2)	169 (98,8)
n (%) Patienten mit SUE	64 (37,2)	80 (46,5)	40 (23,4)	42 (24,6)
n (%) Patienten mit schweren UE (CTCAE Grade 3 oder 4)	97 (56,4)	111 (64,5)	78 (45,6)	82 (48,0)
n (%) Patienten mit UE mit Todesfolge (CTCAE-Grad 5)	25 (14,5)	30 (17,4)	7 (4,1)	7 (4,1)
n (%) Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	30 (17,4)	30 (17,4)	23 (13,5)	34 (19,9)

a: Zusätzlich wurden 1 (0,6 %) vs. 3 (1,7 %) Patienten randomisiert aber nicht behandelt
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl behandelter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Es zeigt sich zum 2. Datenschnitt im Chemotherapie-Arm der Studie, dass nach dem 1. Datenschnitt nur sehr wenige zusätzliche Patienten ein UE erlitten. Dieses Ergebnis spiegelt primär die kurze Beobachtung weniger Patienten in diesem Arm wider. Im länger beobachteten Crizotinib-Arm trat hingegen bei wesentlich mehr zusätzlichen Patienten ein UE auf.

In dieser Situation sind die Daten des 2. Datenschnitts nicht sinnvoll zu interpretieren. Dies betrifft auch die vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen für den 2. Datenschnitt, die aufgrund der beschriebenen Problematik größtenteils auf den gleichen Ereignissen beruhen wie die Analysen auf Basis des 1. Datenschnitts.

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Analysen zu den Nebenwirkungen aus dem 2. Datenschnitt nicht sinnvoll interpretierbar. Sie liefern im Vergleich zu den Ergebnissen des 1. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse.

Ergänzender Kommentar zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Im Dossier des pU stehen für den 2. Datenschnitt keine Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung, obwohl sie laut den Studienunterlagen zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt weiter erhoben wurden. Es bleibt unklar, warum der pU die Daten nicht präsentiert, eine Begründung liegt im Dossier nicht vor. Dieser Mangel bleibt in der vorliegenden Bewertung ohne Folgen, da die Daten aufgrund der oben für die Nebenwirkungen beschriebenen Problematik ähnlichen Einschränkungen der Interpretierbarkeit unterlägen wie die Daten zu den Nebenwirkungen.

2.3.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Aufgrund der maßgeblich eingeschränkten Interpretierbarkeit der Daten des 2. Datenschnitts wurde auf eine Betrachtung von Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren verzichtet.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, ist die Datenlage zum 2. Datenschnitt aufgrund des Treatment Switchings und der maßgeblich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen deutlich unsicherer als zum 1. Datenschnitt. Dies führt dazu, dass die Daten des 2. Datenschnitts nicht aussagekräftig sind. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Aus den vorliegenden Daten ergeben sich keine neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen im Vergleich zu der Erstbewertung [3,10].

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zur Ableitung des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts heranzieht. Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrachtet der pU die Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Dabei beansprucht der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen unter Einbezug des Endpunkts PFS und einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ohne Einbezug des Endpunkts PFS.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

PROFILE 1007

Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1625-1633.

Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner K et al. Erratum: "Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer" (*J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1625-1633). *J Thorac Oncol* 2015; 10(11): 1657.

Pfizer. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF-02341066 Versus Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) harboring a translocation or inversion event involving the anaplastic lymphoma kinase (Alk) gene locus [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Pfizer. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF 02341066 versus standard of care chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion event involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27.

Pfizer. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF-02341066 versus standard of care chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus: study A8081007; preliminary clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Pfizer. An investigational drug, PF-02341066 is being studied versus standard of care in patients with advanced non-small cell lung cancer with a specific gene profile involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.04.2016 [Zugriff: 06.05.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893>.

Pfizer. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF-02341066 versus standard of care chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus: study A8081007; preliminary clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Pfizer. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF-02341066 versus standard-of-care chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion event involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus: study A8081007 (PROFILE 1007); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Pfizer. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF-02341066 versus standard of care chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus: study A8081007; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013; 368(25): 2385-2394.

2.4 Fragestellung 2 (BSC-Population)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Laut pU gehören die Patienten der BSC-Population nicht zur Zielpopulation von Crizotinib (Fragestellung 2), da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib nicht intendiert sei. Daher hat er für die Fragestellung 2 keine Informationsbeschaffung durchgeführt und keine Daten vorgelegt.

Die eigene Vollständigkeitsprüfung auf Basis der Studienliste des pU zu Crizotinib (Stand zum 12.04.2016) und der Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 06.07.2016) identifizierte keine für die Fragestellung 2 relevanten Studien.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Der pU legt im Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der BSC-Population vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Da der pU im Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der BSC-Population vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Crizotinib nicht belegt.

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für Fragestellung 1 sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, die für die Bewertung nach der Befristung vorgelegt wurden, nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed abzuleiten. Für Fragestellung 2 legt der pU (wie in der Erstbewertung) keine Daten vor. Daher gibt es im Vergleich zu den Aussagen zum Zusatznutzen aus der Erstbewertung [3,10] keine neuen Erkenntnisse.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein): Docetaxel oder Pemetrexed
- Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein): Best supportive Care

Der pU folgt bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA. Hinsichtlich der Wahl der Vergleichstherapie für die erste Patientengruppe merkt der pU an, dass er „oder“ als „und / oder“ interpretiere. Diesem Vorgehen sowie der Wahl der Vergleichstherapie wird gefolgt.

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

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Der pU beschränkt seine Fragestellung im Dossier auf die Untersuchung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, die für eine Chemotherapie infrage kommen (Chemotherapie-Population); dies sind laut pU Patienten, deren ECOG-Performance-Status von 0, 1 oder gegebenenfalls 2 beträgt.

Patienten, die nicht für eine Chemotherapie infrage kommen und für die lediglich BSC als Therapieoption zur Verfügung steht (BSC-Population), sind laut pU nicht Bestandteil der Zielpopulation. Für diese Patienten sei eine Behandlung mit Crizotinib in der Regel nicht intendiert, weshalb diese Patienten im Modul 4 A nicht berücksichtigt worden seien. Diese Ansicht wird nicht geteilt, da laut Fachinformation keine Zulassungsbeschränkung von Crizotinib auf Patienten mit gutem Allgemeinzustand vorliegt [11]. Das Vorgehen des pU hinsichtlich der BSC-Population bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da für die BSC-Population keine relevanten Studien identifiziert wurden (siehe Abschnitt 2.4.1).

Die Einschränkung auf Fragestellung 1 spiegelt sich nicht in den Einschlusskriterien des pU hinsichtlich der Patienten wider, da die Einschränkung auf Patienten, die für eine Chemotherapie infrage kommen, nicht benannt ist. Die Einschränkung auf die Fragestellung 1 ergibt sich jedoch aus der vom pU in der Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigten Vergleichstherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).

Alle anderen Einschlusskriterien sind zur Erlangung einer vollständigen Informationsbasis für Fragestellung 1 geeignet. Im Vergleich zur Erstbewertung ändert der pU seine Liste der patientenrelevanten Endpunkte teilweise. Eine Kommentierung der Endpunkte des pU ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 zu finden.

2.6.2.2 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.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Da die vom pU vorgelegten Ergebnisse für Fragestellung 1 aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Einschränkungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf eine Kommentierung der Methodik zur Bewertung von Verzerrungsaspekten verzichtet.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Die Kommentare im Folgenden beziehen sich ausschließlich auf Fragestellung 1, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten vorlegt.

Studiendesign

Der pU gibt an, die eingeschlossene RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Patientencharakteristika und Endpunkte

Auf eine Kommentierung der Angaben des pU zu Patientencharakteristika und Endpunkte wird verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten für Fragestellung 1 aufgrund der in

Abschnitt 2.3.2 dargestellten Einschränkungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Meta-Analysen und indirekte Vergleiche

Eine Kommentierung dieser Gesichtspunkte erübrigt sich, da der pU nur eine Studie vorlegt und keine indirekten Vergleiche heranzieht.

Sensitivitätsanalysen

Um dem extrem hohen Anteil an Patienten mit Treatment Switching Rechnung zu tragen, legt der pU für das Gesamtüberleben Sensitivitätsanalysen auf Basis des RPSFTM vor. Wie in Abschnitt 2.3.2 erwähnt, sind diese Sensitivitätsanalysen nicht dazu geeignet, die Unsicherheit, die sich aufgrund des Treatment Switchings ergibt, auszuräumen. Daher wird auf eine weitere Kommentierung der Angaben des pU verzichtet.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Da die vom pU vorgelegten Daten für Fragestellung 1 aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Einschränkungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf eine Kommentierung der Methodik zu Subgruppen / Effektmodifikatoren verzichtet.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 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.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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 für die Fragestellung 1 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 für die Fragestellung 1 durch.

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellung 1 ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Der pU hat keine Informationsbeschaffung für die Fragestellung 2 durchgeführt.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu prüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde für die Fragestellung 1 keine zusätzliche relevante Studie zu Crizotinib identifiziert. Für die Fragestellung 2 wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.6.2.3.2 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 Studienpool des pU für die Fragestellung 1 besteht aus der Studie PROFILE 1007. Die Studie PROFILE 1007 ist eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Crizotinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel in der Chemotherapie-Population. Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studie wird gefolgt.

Für Fragestellung 2 legt der pU keine Studie vor.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Kommentare im Folgenden beziehen sich ausschließlich auf Fragestellung 1, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten vorlegt.

Die Angaben des pU sind zur adäquaten Darstellung des Studiendesigns und der Studienpopulation der Studie PROFILE 1007 weitgehend geeignet. Insbesondere in Anbetracht der großen Unterschiede in der Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen

den Behandlungsarmen wäre eine Darstellung der Nachbeobachtungsdauer für alle Endpunkte dennoch wünschenswert gewesen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Laut pU entspricht das Patientenkollektiv der Studie PROFILE 1007 dem deutschen Versorgungskontext, da keine Patientencharakteristika des Patientenkollektivs in der Studie vorlägen, die auf eine Abweichung vom deutschen Versorgungskontext hindeuten würden. Der pU macht jedoch keine Angaben dazu, anhand welcher Quellen er die Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext überprüft hat und welche der in der Studie PROFILE 1007 erhobenen Patientencharakteristika dabei berücksichtigt wurden.

Die randomisierte Studienmedikation (Crizotinib und Pemetrexed oder Docetaxel) wurden laut pU jeweils entsprechend dem für Deutschland zutreffenden bestimmungsgemäßen Gebrauch verabreicht. Diesbezüglich wird dem pU gefolgt.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Anhang 4-F) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Da die vom pU vorgelegten Ergebnisse für Fragestellung 1 aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Einschränkungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf eine Kommentierung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers. Die Angaben im Folgenden beziehen sich ausschließlich auf Fragestellung 1, da der pU keine Daten für Fragestellung 2 vorlegt.

Berücksichtigte Endpunkte

Der pU schließt im vorliegenden Dossier weitgehend die gleichen Endpunkte ein, wie in Modul 4 A des Dossiers zur Erstbewertung [12]. Die Angaben des pU in seinem Dossier werden nachfolgend nur dann kommentiert, wenn sie sich im Vergleich zu der ersten Nutzenbewertung von Crizotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Dossierbewertung A12-12 und Addendum A13-13) unterscheiden oder ergänzt wurden. Ansonsten wird auf die erste Nutzenbewertung verwiesen.

PFS

Wie in der ersten Bewertung schließt der pU den Endpunkt PFS (erhoben mittels RECIST Version 1.1) in seine Bewertung ein. Er legt keine neuen Daten zum Endpunkt PFS vor,

bringt jedoch neue Argumente zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS vor. Dabei beschreibt der pU unter Bezug auf die mittlerweile abgelaufene S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft [13], dass die Versorgung von Patienten im fortgeschrittenen Stadium vorsieht, einer symptomatischen Progression durch geeignete Maßnahmen wie regelmäßige Kontrollen und umgehender Beginn einer Chemotherapie zuvorzukommen. Diese Gesichtspunkte betreffen die Therapie eines Patienten, nicht jedoch die Messung einer Progression anhand eines patientenrelevanten Endpunkts. Darüber hinaus verweist der pU unter Bezug auf 2 internationale Leitlinien [14,15] darauf, dass das PFS dann im fortgeschrittenen Stadium als eigenständiger Endpunkt zu berücksichtigen sei, wenn die Unterschiede eine Hazard Ratio von $\leq 0,5$ ergäben. Dabei gibt der pU jedoch nicht an, dass die Leitlinie [14] den Endpunkt PFS als Surrogat für die gesundheitsbezogene Lebensqualität sieht und die Leitlinie [15], die den Endpunkt PFS zwar zur Beurteilung des klinischen Nutzens (Clinical Benefit) heranzieht, im Vergleich zum Gesamtüberleben aber weniger Gewicht einräumt, weil er klinisch weniger bedeutsam und nicht immer ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben sei.

Aus diesen Angaben ergibt sich nicht, dass das PFS als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden muss.

Wie bereits in der Erstbewertung wird das PFS weder als Surrogatendpunkt noch als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen.

Symptomatik (erhoben mittels Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire [QLQ-C30] und EORTC QLQ-LC13) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Im Gegensatz zu der Erstbewertung zu Crizotinib präsentiert der pU im Dossier zusätzlich Ergebnisse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Skalenpunkte. Diese beruhen (im Gegensatz zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen) auf Ergebnissen des 1. Datenschnitts, der bereits in Addendum A13-13 bewertet wurde. Diese neue Analyse des 1. Datenschnitts wird in der vorliegenden Bewertung nicht weiterbetrachtet, da sie post hoc durchgeführt wurde.

UE von besonderem Interesse

Der pU schließt in die Bewertung eine Reihe von UE von besonderem Interesse ein. Diese werden aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Einschränkungen nicht herangezogen.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU legt für den 2. Datenschnitt keine Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Er verweist lediglich darauf, dass die finale Auswertung des PFS sowie der von den Patienten berichteten Endpunkte auf dem vorläufigen Studienbericht vom 15.03.2013 mit Datenschnitt vom 30.03.2012 basiert. Aus den Studienunterlagen geht jedoch nicht hervor, dass die Auswertung

dieser Endpunkte mit der finalen Analyse für das PFS beendet werden sollte. Vielmehr wurden diese Daten laut den Studienunterlagen solange erhoben, bis die Anzahl der für das Gesamtüberleben notwendigen Ereignisse erreicht war. Diese Anzahl war mit dem 2. Datenschnitt und der damit verbundenen finalen Analyse für das Gesamtüberleben erreicht.

In der vorliegenden Bewertung bleibt das Vorgehen des pU ohne Folgen, da für diese Endpunkte die Ergebnisse des 2. Datenschnitts den gleichen Einschränkungen unterlägen wie für die anderen Endpunkte, und sie deshalb nicht zu Ableitung eines Zusatznutzens geeignet wären (siehe Abschnitt 2.3.2). Die mangelnde Verwertbarkeit der Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird vom pU jedoch nicht thematisiert. Es bleibt daher unklar, warum er die Ergebnisse nicht dargestellt hat.

Ohne Folgen bleibt auch, dass der pU die Daten zwischen dem 2. Datenschnitt (31.08.2015) und Studienende (05.01.2016) nicht vorlegt. Dies liegt zum einen daran, dass der Anteil der Patienten, die nach dem 31.08.2015 noch die randomisierte Studienmedikation erhielten, mit 13 (7,5 %) versus 0 (0 %) Patienten noch einmal deutlich geringer war als zuvor. Zum anderen wurde laut Amendment 14 des Studienprotokolls die Datenerhebung auf die Dokumentation von Nebenwirkungen reduziert, nachdem die Anzahl der Todesfälle, die für die finale Analyse benötigt wurden, erreicht worden war. Daher versprechen die Daten des finalen Datenschnitts noch weniger einen Erkenntnisgewinn als die Daten des 2. Datenschnitts.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da die vom pU vorgelegten Ergebnisse für Fragestellung 1 aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Einschränkungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf eine Untersuchung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren verzichtet. Dementsprechend werden die Angaben des pU zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren nicht weiter kommentiert.

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

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

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

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

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 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.

Die Angaben des pU zu der Studie PROFILE 1007 wurden bereits in der Dossierbewertung A12-15 kommentiert. Auf eine Kommentierung der Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial einzelner Endpunkte wird aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Einschränkungen der Interpretierbarkeit der Daten verzichtet.

2.6.2.8.2 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.

Der pU leitet in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) für vorbehandelte Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC, die für eine Chemotherapie geeignet sind (Fragestellung 1), unter Berücksichtigung des Endpunkts PFS einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und ohne Berücksichtigung des Endpunkts PFS einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dabei berücksichtigt er die Daten zum Gesamtüberleben und den Nebenwirkungen aus dem 2. Datenschnitt und die Daten zum PFS, zur Symptomatik, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem 1. Datenschnitt.

Diesem Vorgehen wird in folgenden Punkten nicht gefolgt. Zum einen werden die vom pU vorgelegten Ergebnisse für Fragestellung 1 aus dem 2. Datenschnitt aufgrund der in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Problematik nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zum anderen wird der Endpunkt PFS, wie in der Studie PROFILE 1007 erhoben, nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Bei der Beschreibung der Aussagen zum Zusatznutzen in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) beschränkt der pU seine Angaben zur Chemotherapie-Population zunächst auf Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0, 1 oder 2. In Modul 4 A (Abschnitt 4.4.3) hingegen bezieht der pU auch wenige Einzelfälle von Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 3 oder 4 ein und leitet einen erheblichen Zusatznutzen ab. Dabei bleibt unklar, ob sich der Zusatznutzen der wenigen Einzelfälle im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel oder im Vergleich zu BSC ergeben soll. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zum einen wurden in die Studie PROFILE 1007 nur Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0, 1, oder 2 eingeschlossen. Zum anderen legt der pU keine Nachweise vor, inwieweit die Daten der Patienten aus der Studie PROFILE 1007 auf Patienten mit einem ECOG-Performance-Status

von 3 oder 4 übertragbar sind, wobei wie erwähnt unklar ist, welche Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.

Für Fragestellung 2 beansprucht der pU keinen Zusatznutzen. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

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

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass in der Nutzenbewertung keine Surrogatendpunkte verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der Erstbewertung [3]. In der Erstbewertung wurden in Abschnitt 2.7.2.9.4 die damaligen Argumente zur Patientenrelevanz des PFS mit dem Ergebnis kommentiert, dass das PFS weder als Surrogatendpunkt noch als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen wurde. Die Kommentierung der im Vergleich zu A12-15 neuen Argumente findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

Die Erkrankung Lungenkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Crizotinib [11] als erwachsene Patienten mit vorbehandeltem, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

Die GKV-Zielpopulation wird aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nach dem ECOG-Performance-Status (ECOG-PS) der Patienten unterteilt in Patienten

- bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein)
- bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass ALK-positive NSCLC-Patienten weniger gut auf zugelassene Chemotherapien ansprechen. Aufgrund der schlechten Prognose dieser Erkrankung bestehe deshalb ein hoher therapeutischer Bedarf.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms entnimmt der pU einem gemeinsamen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) und des Zentrums für Krebsregisterdaten [16]. Als Ausgangswert für seine Berechnung legt er die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2012 (78 200 Patienten) mit der Annahme zugrunde, dass diese konstant bleibt. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet die Zahl der zum 31.12.2012 lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor, also zwischen 2008 und 2012, neu erkrankt sind. Hierzu addiert er die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2016 (55 300 Patienten), die der pU um 25 % bis 75 % reduziert, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass nicht alle neu diagnostizierten Patienten noch im gleichen Jahr eine Zweitlinienbehandlung erhalten.

Mit 8 weiteren Rechenschritten reduziert der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert.

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil (82,03 %) aus einem Vortrag zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK) [17].

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

Den Anteil der Patienten in Stadium IIIB bis IV (58,6 %) ermittelt der pU ebenfalls aus den Angaben zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der ADT / KoQK [17].

3) Patienten mit ALK-positivem NSCLC

Angaben zum Anteil ALK-positiver NSCLC-Patienten entnimmt der pU 8 Publikationen einer eigenen Recherche (siehe Modul 3A, S. 45-49), die in Europa bzw. in Deutschland durchgeführt wurden. Hieraus ermittelt er einen nach Studiengröße gewichteten gemittelten Anteil von 3 % (2 % bis 4,8 %) mit ALK-positivem Genmutationsstatus und rechnet mit den minimalen und maximalen Angaben weiter.

4) Patienten mit getestetem ALK-positivem NSCLC

Der pU geht auf Grundlage einer deutschen Versorgungsstudie aus den Jahren 2012 bis 2014 an über 7700 Patienten [18] davon aus, dass nicht alle Patienten mit ALK-positivem NSCLC auch getestet werden. Unter der Annahme steigender Testraten geht der pU von 60 % bis 100 % getesteten Patienten mit positivem ALK-Mutationsstatus aus und reduziert entsprechend die untere Spanne der Zielpopulation.

5) Vorbehandelte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV

Den Anteil der vorbehandelten NSCLC-Patienten entnimmt der pU einer Interimsanalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom [19]. In diesem Tumorregister werden seit 2010 Patienten mit kleinzelligem und nicht kleinzelligem Lungenkarzinom aufgenommen, die in niedergelassenen hämatologischen bzw. onkologischen Schwerpunktpraxen betreut und systemisch behandelt werden. Insgesamt sind 2505 Patienten in dem Register erfasst, davon über 1200 Patienten mit NSCLC. Der pU legt seinen weiteren Berechnungen einen Anteil von 52,8 % der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV zugrunde, die entweder eine systemische Zweitlinientherapie erhalten haben oder für diese infrage kommen.

6) Vorbehandelte Patienten, die in der Vortherapie kein Crizotinib erhalten haben

Der pU geht davon aus, dass Patienten nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib nicht mehr in einer weiteren Therapielinie mit Crizotinib behandelt werden und die Zielpopulation deshalb entsprechend zu reduzieren ist. Angaben zum Anteil der nicht mit Crizotinib vorbehandelten Patienten (35,4 %) entnimmt der pU einer Studie aus dem US-amerikanischen und kanadischen Versorgungsalltag an 212 Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC [20].

- 7) Patienten, bei denen eine Chemotherapie aufgrund des ECOG-PS angezeigt bzw. nicht angezeigt ist

Angaben zum ECOG-PS der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium entnimmt der pU einer Sonderauswertung des Tumorregister Lungenkarzinom [21] von 1145 deutschen Patienten. Danach verteilt sich der ECOG-PS der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten, wie folgt: 26,1 % ECOG-PS 0, 55,5 % ECOG-PS 1, 17,2 % ECOG-PS 2, 1 % ECOG-PS 3 und 0,1 % ECOG-PS 4. Der pU gibt an, dass es bisher an Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag zum Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2 fehlt, die für eine Chemotherapie infrage kommen. Auf Grundlage des Beschlusses des G-BA zu Crizotinib aus dem Jahr 2013 [22] geht der pU von 42 % der Patienten, die für eine Chemotherapie infrage kommen, als Untergrenze aus und behält die Angabe aus der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2012 als Obergrenze bei (90 % der Patienten) [23].

- 8) Patienten, die mit einem ECOG-PS > 2 mit Crizotinib behandelt werden

Der pU trifft implizit die Annahme, dass nur Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 und ggf. ECOG-PS 2 für die Zielpopulation von Crizotinib relevant sind. Dieser in Berechnungsschritt 7 ermittelten Zielpopulation fügt der pU noch den Anteil der Patienten hinzu, die trotz eines ECOG-PS > 2 mit Crizotinib behandelt werden. Angaben zu diesem Patientenanteil (1,4 %) gewinnt der pU wiederum aus der Studie zum US-amerikanischen und kanadischen Versorgungsalltag an 212 Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC [24].

Insgesamt errechnet der pU eine Zielpopulation von 76 bis 427 Patienten in der GKV (86,29 % GKV-Anteil). Hiervon gibt der pU ohne Begründung an, dass bei 74 bis 420 Patienten eine Chemotherapie angezeigt ist und bei 2 bis 7 Patienten eine Chemotherapie nicht angezeigt ist.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau zwar verständlich und rechnerisch nachvollziehbar; allerdings führen einige Berechnungsschritte zu einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation:

Der pU addiert zwar die Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz und die Inzidenz des aktuellen Jahres, reduziert aber die Inzidenz um 25 % bis 75 % um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass diagnostizierte Patienten gegebenenfalls im Jahr der Diagnose keine Zweitlinientherapie mehr erhalten. Dieser Ansatz ist grundsätzlich nachvollziehbar, da die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig ist. Allerdings fehlt es an Evidenz zum Zeitpunkt von NSCLC-Diagnosen innerhalb eines Jahres und zum zeitlichen Abstand zwischen Erst- und Zweitlinientherapie bei Patienten im Stadium IIIB bis IV. Die vom pU angenommene Reduktion der Inzidenz belegt er nicht. Zudem bezieht sich der in Berechnungsschritt 5 zugrunde gelegte Anteil auf alle Patienten unabhängig vom

Diagnosezeitpunkt. Die Addition der 5-Jahres-Prävalenz und der gesamten Inzidenz des aktuellen Jahres ist somit weiterhin als absolute Obergrenze zu betrachten.

Beim Anteil der Patienten mit einem positiven ALK-Mutationsstatus (Berechnungsschritt 3) ist die Einschränkung des pU auf Studien in Europa bzw. in Deutschland nachvollziehbar. Nicht nachvollziehbar ist allerdings die nachfolgende Einschränkung der unteren Grenze der Zielpopulation auf Patienten mit getestetem ALK-Mutationsstatus (Berechnungsschritt 4). Grundsätzlich kommen alle Patienten mit positivem ALK-Mutationsstatus für eine Behandlung mit Crizotinib infrage.

Bei Berechnung des Anteils der vorbehandelten Patienten (Berechnungsschritt 5) geht der pU davon aus, dass 52,8 % der Patienten entweder eine systemische Zweitlinientherapie erhalten haben oder für diese infrage kommen. Dieser Wert ist mit hoher Unsicherheit behaftet, u. a. weil der pU davon ausgeht, dass 100 % der Patienten eine Erstlinientherapie erhielten.

Ebenfalls mit Unsicherheit behaftet ist die Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die noch nicht mit Crizotinib behandelt worden sind (Berechnungsschritt 6). Die Übertragbarkeit der dem Berechnungsschritt zugrunde gelegten Quelle auf die deutsche Versorgungssituation ist fraglich. Die angenommenen Anteile der Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine Chemotherapie infrage kommen, sind nicht nachvollziehbar. Die Untergrenze basiert auf der Zulassungsstudie. Hier ist die Übertragbarkeit fraglich. Für die angenommene Obergrenze fehlt nach wie vor ein Beleg [3].

Der zusätzlichen Berücksichtigung von Patienten, die trotz eines ECOG-PS > 2 eine Behandlung mit Crizotinib erhalten haben (Berechnungsschritt 8), kann nicht gefolgt werden. Die Zielpopulation soll alle Patienten umfassen, die potenziell für Crizotinib infrage kommen. Daher erübrigt sich dieser Schritt.

Schließlich berücksichtigt der pU bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation nur Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 sowie anteilig mit ECOG-PS 2. Die Fachinformation von Crizotinib [11] schränkt die Anwendung aber nicht auf diese Patientengruppe ein.

Insgesamt stellt die vom pU berechnete Zielpopulation eine Unterschätzung dar. Den eigenen Berechnungen werden die Angaben in Modul 3 des Dossiers zugrunde gelegt. Abweichungen zu den Berechnungen des pU ergeben sich in folgenden Punkten: Als Untergrenze für die Grundgesamtheit wird die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms angesetzt [16], es erfolgt keine Reduktion der Inzidenz, Berechnungsschritte 4, 6 und 8 entfallen aus oben genannten Gründen und es erfolgt keine Einschränkung der Zielpopulation aufgrund des ECOG-PS der Patienten. Die vom pU vorgelegte Evidenz zur Verteilung [21] bzgl. des ECOG-PS beruht auf einer größeren Stichprobe von deutschen Patienten im Vergleich zu vorherigem Dossier zu Crizotinib [23] und wird daher für die eigene Berechnung herangezogen. Es ergeben sich 343 bis 1403 Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dies stellt vermutlich eine Überschätzung dar, da den Berechnungen der vom pU angesetzte Anteil von 52,8 % der vorbehandelten Patienten

zugrunde liegt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nicht alle Patienten eine Erstlinientherapie erhalten. Aufgrund unzureichender Evidenz zum Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine Behandlung mit Chemotherapie infrage kommen, wird angenommen, dass minimal kein Patient mit ECOG-PS 2 für eine Chemotherapie infrage kommt und maximal alle Patienten. Demnach ist eine Behandlung mit einer Chemotherapie bei 280 bis 1387 der Patienten angezeigt und entsprechend bei 4 bis 257 Patienten nicht angezeigt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht aufgrund steigender Prävalenz bei Frauen und gleichzeitig abnehmender Prävalenz bei Männern von keiner Veränderung der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren aus. Der pU vermutet höchstens eine leichte Zunahme der prävalenten Fälle aufgrund des demografischen Wandels.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebiets vorgegeben.

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), hat der G-BA Best supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben.

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [11,25,26].

Demnach nimmt der pU bei Crizotinib eine kontinuierliche Behandlung an. Bei Docetaxel und Pemetrexed geht der pU von einer Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [11,25,26].

Die Dosierung der Wirkstoffe, die parenteral verabreicht werden, richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF), die der pU anhand der Dubois-Formel unter Bezug auf die G-BA-Beschlüsse zu Crizotinib aus dem Jahr 2013 [22] und Afatinib aus dem Jahr 2014 [27] berechnet. Diesen Beschlüssen liegen Mikrozensusangaben des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2009 zugrunde. Die Verwendung aktuellerer Angaben des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 führt zu keiner wesentlichen Änderung der berechneten Körperoberfläche [28].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Crizotinib, Docetaxel und Pemetrexed geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2016 wieder (Abfrage des pU am 31.05.2016).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [11,25,26].

Bei der Anwendung von Pemetrexed berücksichtigt der pU die laut Fachinformation empfohlene Prämedikation mit Dexamethason, Folsäure und Vitamin B12. Bei Dexamethason berücksichtigt der pU allerdings keinen Herstellerrabatt und bei Folsäure nicht die in der Fachinformation von Pemetrexed [25] angegebene Dosierungsspanne. Die Angaben des pU liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

Es können bei allen Therapien zusätzliche Ziffern gemäß dem EBM angesetzt werden, beispielsweise Blutbild, Leber- oder Nierenfunktion, die der pU nicht berücksichtigt. Auch können bei den Infusionstherapien entsprechende EBM-Positionen für eine zytostatische Infusionstherapie berücksichtigt werden.

Die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe gibt der pU korrekt an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 74 043,90 € für Crizotinib, mit 24 097,12 € für Docetaxel sowie mit 72 177,03 € für Pemetrexed. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten und die Kosten, die sich nach der Hilfstaxe ergeben.

Die Arzneimittelkosten und die Kosten, die sich aus der Anwendung der Hilfstaxe ergeben, sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU gibt Kosten für die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem, ALK-positivem NSCLC mit Best supportive Care in Höhe von 10 098,00 € bis 50 882,00 € an. Diese Kosten stammen aus einem vom pU in Auftrag gegebenen Gutachten [29]. Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass nicht die gesamte Zielpopulation mit Crizotinib behandelt wird, trifft aber keine konkreten Aussagen zu erwarteten Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt stellt die vom pU berechnete Zielpopulation eine Unterschätzung dar, da die Zielpopulation durch mehrere Berechnungsschritte zu stark eingeschränkt wird. Diese Einschränkung erfolgt insbesondere durch die Annahme einer reduzierten Inzidenz des Lungenkarzinoms, die Beschränkung auf Patienten mit getestetem ALK-positivem Mutationsstatus, die Beschränkung auf Patienten ohne Vortherapie mit Crizotinib und die Beschränkung auf Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 sowie anteilig mit ECOG-PS 2. Eigene Berechnungen der Zielpopulation basieren auf den Angaben des pU in Modul 3 des Dossiers. Ohne die vom pU vorgenommenen Einschränkungen ergeben sich 343 bis 1403 Patienten in der GKV-Zielpopulation. Aufgrund unzureichender Evidenz zum Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine Behandlung mit Chemotherapie infrage kommen, wird angenommen, dass minimal kein Patient mit ECOG-PS 2 für eine Chemotherapie infrage kommt oder maximal alle Patienten. Demnach ist eine Behandlung mit einer Chemotherapie bei 280 bis 1387 der Patienten der Zielpopulation angezeigt und entsprechend bei 4 bis 257 Patienten nicht angezeigt.

Die Arzneimittelkosten und die Kosten, die sich aus der Anwendung der Hilfstaxe ergeben, sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf folgende Indikation von Crizotinib.

Crizotinib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Fragestellung 1 sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, die für die Bewertung nach der Befristung vorgelegt wurden, nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed abzuleiten. Für Fragestellung 2 legt der pU (wie in der Erstbewertung) keine Daten vor. Daher gibt es im Vergleich zu den Aussagen zum Zusatznutzen aus der Erstbewertung [3,10] keine neuen Erkenntnisse.

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
Crizotinib	erwachsene Patienten mit vorbehandeltem, ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein) ^b	76–427	Die vom pU berechnete Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, da die Zielpopulation durch mehrere Berechnungsschritte zu stark eingeschränkt wird. Eigene Berechnungen auf Grundlage der Angaben im Modul 3 ohne die vom pU vorgenommenen Einschränkungen ergeben 343 bis 1403 Patienten in der GKV-Zielpopulation. Davon ist eine Behandlung mit einer Chemotherapie bei 280 bis 1387 der Patienten angezeigt und entsprechend bei 4 bis 257 Patienten nicht angezeigt. Bei der Aufteilung nach dem ECOG-PS der Patienten wird aufgrund unzureichender Evidenz angenommen, dass minimal kein Patient mit ECOG-PS 2 für eine Chemotherapie infrage kommt oder maximal alle Patienten.
	erwachsene Patienten mit vorbehandeltem, ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein) ^b	2–7	
a: Angabe des pU ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance-Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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	Kommentar
Crizotinib	erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	74 043,90	Die Angaben des pU beinhalten Arzneimittelkosten, zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten, die sich nach der Hilfstaxe ergeben, sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
Pemetrexed	erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (ECOG-PS 0–2).	72 177,03	
Docetaxel	erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (ECOG-PS 0–2).	24 097,12	
Best supportive Care	erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (ECOG-PS 2–4).	10 098,00–50 882,00	
<p>a: Angaben des pU ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance-Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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.

„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.“

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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-15 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 151). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
4. 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.
5. Pfizer. An investigational drug, PF-02341066, is being studied in patients with advanced non-small cell lung cancer with a specific gene profile involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.04.2016 [Zugriff: 03.08.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00932451>.
6. Pfizer. An investigational drug, PF-02341066, is being studied in patients with advanced non-small cell lung cancer with a specific gene profile involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.04.2016 [Zugriff: 03.08.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00932451>.
7. Pfizer. Phase 2, open-label, single arm study of the efficacy and safety of PF-02341066 in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus: study A8081005; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
8. Pfizer. Technical report for evaluation the impact of follow-up therapy on overall survival in study A8081007 [unveröffentlicht]. 2016.
9. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Morden JP, Crowther MJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in clinical trials: a follow-up simulation study. Stat Methods Med Res 25.04.2016 [Epub ahead of print].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib): Auftrag A13-13 [online]. 15.04.2013 [Zugriff: 03.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 162). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf.
11. Pfizer. Xalkori 200/ 250mg Hartkapseln: Fachinformation. 2016.

12. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen; Modul 4A: medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 07.11.2012 [Zugriff: 26.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-167/2012-11-07_Modul4A_Crizotinib.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. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1547-1573.
15. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D et al. American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 2015; 33(23): 2563-2577.
16. Robert Koch-Institut (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;jsessionid=2DB1F8F68A3910B923D05FC5E067A541.2_cid363?_blob=publicationFile.
17. Tumorzentrum Berlin. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. [Zugriff: 10.03.2016]. 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. Ostermann H, Ukena D, Radke S. Werden Leitlinienempfehlungen umgesetzt? Ergebnisse von bundesweiten Erhebungen zum EGFR-Mutationstest bei Patienten mit NSCLC in Deutschland. *Journal Onkologie* 2015; 15(3): 184-190.
19. iOmedico. Tumorregister Lungenkarzinom: ECOG-Performance Status und Anteil 2nd-line Behandlungen von Patienten mit NSCLC und Tumorstadium IIIb und IV [unveröffentlicht] [online].
20. Davis KL, Kaye JA, Iyer S. Response rate and outcomes in crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC-patients [Poster]. 16th World Conference on Lung Cancer; 06.-09.2015; Denver, USA.
21. iOmedico. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2015) [unveröffentlicht]. 2015.

22. 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 [Zugriff: 26.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.
23. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen; Modul 3A: zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 07.11.2012 [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-166/2012-11-07_Modul3A_Crizotinib.pdf.
24. Pfizer. Response rate and outcomes in crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC-patients: Zusatzauswertung der Daten aus Davis et al. 2015 bezüglich ECOG-PS [unveröffentlicht]. 2016.
25. Lilly. Alimta 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 08.08.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Fresenius Kabi. DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 08.08.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. 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.
28. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 10.08.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/ Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
29. Lipp R. Ausarbeitungen zum Transfer von Studiendaten zu Kosten im Segment “Best Supportive Care” beim NSCLC in das deutsche Gesundheitssystem und zu Kalkulationen dieser BSC-Leistungen im Rahmen von real-world-Daten onkologischer Vertragsarztpraxen aus den Jahren 2012 bis 2014: Dossier [unveröffentlicht]. 2015.

Anhang A – Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population, 2. Datenschnitt (31.08.2015)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Crizotinib		Pemetrexed oder Docetaxel		Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
PROFILE 1007					
Mortalität					
Gesamtüberleben	173	21,7 [18,9–30,5] 116 (67,1)	174	21,9 [16,8–26,0] 126 (72,4)	0,85 [0,66–1,10] p = 0,228
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

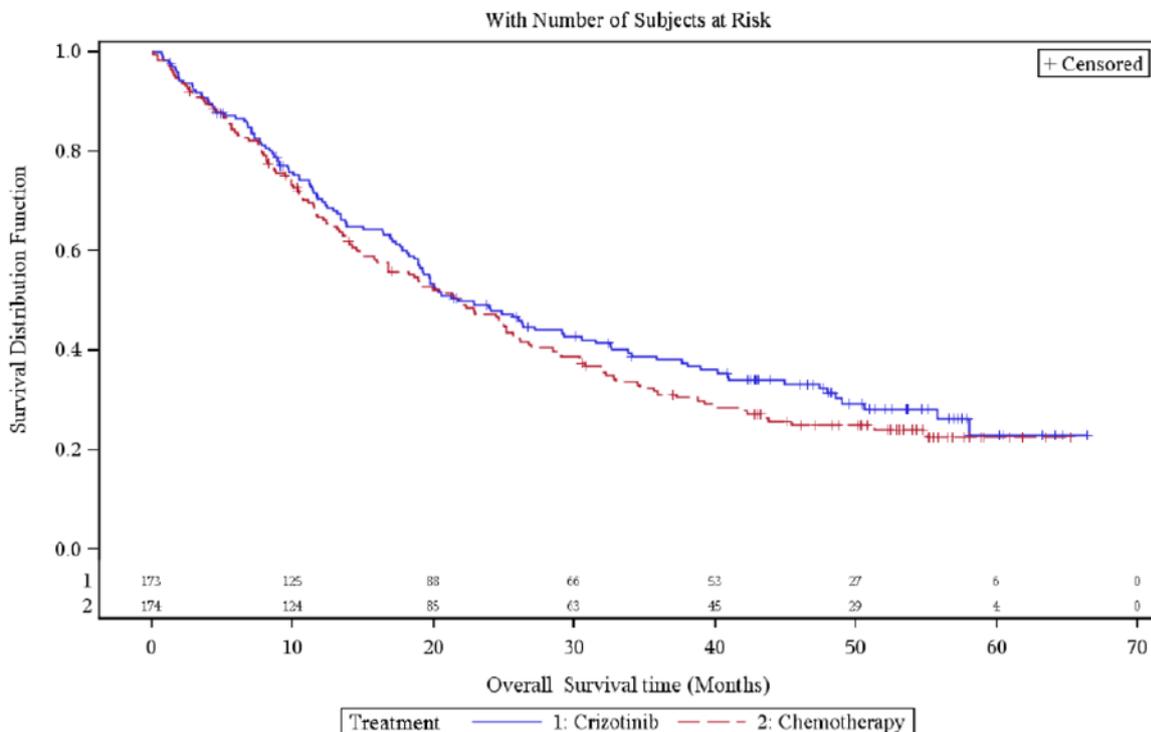


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel, Chemotherapie-Population, 2. Datenschnitt (31.08.2015)

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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
Dietrich, Christoph F.	nein	ja/nein	ja/nein	nein/nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 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 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 Einrichtung³, für die Sie tätig sind, 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 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?

³ 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 Einrichtung³, für die Sie tätig sind, 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?