

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (XALKORI®)

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.11.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	4
1.1 Administrative Informationen	4
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	6
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	4
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ATP	Adenosintriphosphat
BSC	Best Supportive Care
c-Met	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (identisch mit HGFR)
CYP	Cytochrom P
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	ECOG-Performance-Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGFR	Hepatocyte Growth Factor Receptor
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
RON	Recepteur d'Origine Nantais
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
ROS	c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1)
TNM	Tumor, Lymphknoten (Nodes), Metastasen (Tumor-Klassifikation)
TTR	Zeit bis zum Tumoransprechen (Time to Tumor Response)
UICC	Union for International Cancer Control

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name:	Friedhelm Leverkus
Position:	Director Health Economics and Outcomes Research
Adresse:	Pfizer Deutschland GmbH Linkstr. 10, 10785 Berlin
Telefon:	Tel: +49 (0)30 55 00 55 – 52 35 7
Fax:	Fax: +49 (0)30 55 00 54 – 21 50 26 81
E-Mail:	friedhelm.leverkus@pfizer.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Crizotinib (XALKORI®) gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren und hemmt selektiv die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) sowie die c-Met/HGFR-, ROS- und RON-Kinasen. Durch chromosomale Inversion oder Translokation können onkogene Varianten der ALK entstehen, die in 3,6 % aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) nachweisbar sind. In Folge der ständigen ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen, die in Wachstum von Tumoren resultieren kann. Durch spezifische Inhibition der ALK und ihrer onkogenen Varianten kann Crizotinib das Tumorwachstum unterbinden.

Bei vorbehandeltem fortgeschrittenen NSCLC werden aktuell die Monotherapien Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib in Leitlinien empfohlen. Der Antimetabolit Pemetrexed und der Mitosehemmer Docetaxel inhibieren den Zellzyklus unspezifisch. Zu der Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren gehört auch Erlotinib, welches aber durch ein anderes Kinasenaffinitätsprofil als Crizotinib charakterisiert ist und vornehmlich die EGFR-Tyrosinkinase hemmt. Crizotinib ist das erste und einzige spezifische Arzneimittel, das für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC zugelassen ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

Die bedingte Zulassung von Crizotinib durch die Europäische Kommission erfolgte am 23. Oktober 2012 ohne Einschränkungen auf einen bestimmten ECOG-Performance-Status.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vorbehandeltes fortgeschrittenes ALK-positives NSCLC Chemotherapie angezeigt (insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2)	Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes*
	Chemotherapie nicht angezeigt (insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und ggf. 2)	Best Supportive Care
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
*G-BA: „‘Oder‘ ist in diesem Zusammenhang so zu interpretieren, dass der Vergleich im Dossier für diese Population der zweckmäßigen Vergleichstherapie entweder gegenüber Docetaxel oder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber beiden - z.B. im Rahmen einer Studie wahlweise zum Einsatz kommenden Wirkstoffe – stattfinden kann.“ (G-BA Niederschrift vom 18.06.2012)		

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

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

Ein offen gebliebener Punkt ist die durch den G-BA bestimmte, zweckmäßige Vergleichstherapie für die folgende Patientengruppe:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Bestimmung von Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Patientengruppe ist für Pfizer nicht nachvollziehbar (Schreiben vom 16.05.2012 und 26.06.2012). So ist bei Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 3 und 4 eine Zweitlinienchemotherapie patientenindividuell zu erwägen. Dies wird u.a. gestützt durch die deutsche S3-Leitlinie, die die Möglichkeit einer Zweitlinienchemotherapie bei Patienten mit einem ECOG Performance Status – von 3 und 4 nicht explizit ausschließt.

Analog hierzu ist zu betonen, dass die Zulassung von Crizotinib (wie auch bei Docetaxel und Pemetrexed der Fall) nicht auf Patienten mit einem bestimmten ECOG-Performance-Status beschränkt ist.

Die durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden letztlich durch Pfizer in dieses Dossier übernommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassung von Crizotinib basiert auf den Interimsanalysen aus zwei einarmigen Studien (PROFILE 1001 und 1005) sowie auf einer Top-Line-Summary (TLS) der Phase-III-Studie PROFILE 1007. Die TLS umfasst Analysen zum primären Endpunkt PFS sowie zu sekundären Endpunkten wie ORR. Aufgrund dieser Daten wird Crizotinib als neuer Standard für die Therapie ALK-positiver *NSCLC* Patienten angesehen. Für Crizotinib ergibt sich ein medizinischer Zusatznutzen, der gegenüber den derzeit verfügbaren Chemotherapien erheblich ist.

Die ORR der Studie PROFILE 1001 beträgt 60,3 % (95 % KI: 51,0-69,1 %). Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird auf 87,5 % (95 % KI: 80,1-92,3 %) nach 6 Monaten und auf 72,3 % (95 % KI: 62,9-79,7 %) nach 12 Monaten geschätzt. Das PFS beträgt 9,2 Monate (95 % KI: 7,3-12,7 Monate).

Eine vergleichbare Effektivität zeigt sich in PROFILE 1005. In dieser Studie beträgt die ORR derzeit 45,9 % (95 % KI: 40,5-51,3 %). Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird auf 84,6 % (95 % KI: 79,9-88,2 %) nach 6 Monaten und 61,6 % (95 % KI: 49,7-71,5 %) nach 12 Monaten geschätzt. Das PFS beträgt 8,5 Monate (95 % KI: 6,2-9,9 Monate).

Eine Inpatienten-Analyse der PROFILE 1005 verdeutlicht den Effekt. Nach einer Zweitlinien-Monotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel zeigte eine Behandlung mit Crizotinib ab der 3. Therapielinie derselben Patienten ein verbessertes medianes PFS von 5,7 Monaten gegenüber einem medianen TTP von 3,5 Monaten für Pemetrexed oder Docetaxel mit einer um Alterseinflüsse adjustierten HR von 0,59 (95% KI: 0,41-0,85).

Eine retrospektive OS-Analyse der PROFILE 1001 zeigte für Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* ein verbessertes Überleben unter Crizotinib: Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 70 %, die 2-Jahres-Überlebensrate bei 55 % in der Crizotinib-behandelten Gruppe im Vergleich zu 44 % bzw. 12 % in der Crizotinib-naiven Gruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnissicherheit wird durch die Ergebnisse der Studie PROFILE 1007 deutlich erhöht. In der offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie zeigt der primäre Endpunkt PFS eine statistisch hochsignifikante Überlegenheit von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed von 7,7 Monaten vs. 3 Monaten (HR 0,487; 95 % KI: 0,371-0,638, - p <0,0001)).

Auch die ORR zeigt einen hochsignifikanten (p <0,0001) Vorteil für Crizotinib (ORR 65 % (95% KI: 58-72 %)) im Vergleich zu Docetaxel/Pemetrexed (20 % (95% KI: 14-26 %)).

Aus der TLS ergibt sich derzeit ein medianes OS von 20,3 Monaten vs. 22,8 Monaten (HR 1,021; p = 0,5394). In die Interimsanalyse gingen erst ca. 40 % aller Todesfälle ein, die für die finale OS-Analyse erforderlich sind. Aufgrund des hohen Crossovers von bisher 62 % der Patienten des Chemotherapiearms ist davon auszugehen, dass das OS zu Ungunsten von Crizotinib verzerrt ist.

Bei separater Betrachtung der unerwünschten Ereignisse und deren Inzidenzen, ist die wesentlich längere Exposition unter Crizotinib vs. Docetaxel/Pemetrexed zu beachten. Insgesamt wird das Nutzen/Risikoprofil von Crizotinib durch die europäische Zulassungsbehörde als positiv eingestuft.

Patienten beurteilen die Lebensqualität unter Crizotinibtherapie gegenüber dem Ausgangswert signifikant besser als Patienten unter Chemotherapie. Im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen ist die TTD unter Crizotinib mit 5,6 Monaten signifikant länger als unter Chemotherapie mit 1,4 Monaten (HR 0,54; 95 % KI: 0,40-0,71; p <0,0001).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Crizotinib wurde in Europa eine bedingte Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 erteilt. Das bedeutet, dass im Interesse der öffentlichen Gesundheit eine Zulassung aufgrund weniger umfangreicher Daten erteilt wurde, als dies normalerweise der Fall ist.

Die bestehenden gesetzlichen Regelungen zur frühen Nutzenbewertung sowie das Methodenpapier 4.0. des IQWiG berücksichtigen die Besonderheiten der geringeren Daten- und Evidenzlage nicht. Dies kann jedoch nicht zu einer Schlechterstellung der Arzneimittel mit bedingter Zulassung führen, was bei stringenter Anwendung der Regelungen der Fall wäre. Daher wäre die analoge Anwendung der Regelungen für Orphan Drugs sachgerecht.

Die Voraussetzungen der bedingten Zulassung sind mit denen der Zulassung für Arzneimittel für seltene Leiden, nicht jedoch mit denen der „normalen“ Zulassung vergleichbar. Die Zulassungsbehörde stuft im Falle der bedingten Zulassung die Wichtigkeit der sofortigen Verfügbarkeit und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit eines Arzneimittels sogar höher ein als bei einer Orphan-Drug-Zulassung. Wenn eine Privilegierung der Orphan Drugs im Nutzenbewertungsverfahren zur umfassenden Sicherstellung der öffentlichen Gesundheit vorgenommen wurde, dann muss dies erst Recht für Arzneimittel mit bedingter Zulassung gelten. Vor diesem Hintergrund weisen wir darauf hin, dass wir die von der Verfahrensordnung des G-BA geforderten Angaben zum Zusatznutzen und dessen Ausmaß aus dem Grund tätigen, dass wir ein formal vollständiges Dossier einreichen möchten.

Nach heutigem Kenntnisstand haben Lungenkrebspatienten mit nachgewiesener ALK-Fusion eine ungünstige Prognose, die vergleichbar ist mit der einer molekular uncharakterisierten Gesamtpopulation der Patienten im Stadium IIIB/IV. Die therapeutischen Möglichkeiten für diese Patienten sind sehr limitiert, der medizinische Bedarf für die dargestellte Population ist hoch und akut. Crizotinib ist die einzige zugelassene Therapie, die das kausal am Tumorwachstum beteiligte onkogene Genprodukt von ALK-Fusionen gezielt inhibiert. Die analog zur US-amerikanischen NCCN-Leitlinie aktualisierte europäische Leitlinie der ESMO wurde am 07. Oktober 2012 publiziert, so dass für alle *NSCLC*-Patienten nun eine Testung auf ALK und bei positivem Testergebnis eine Therapie mit Crizotinib empfohlen wird.

Die Gesamtpopulation der vom Anwendungsgebiet umfassten vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem ALK-positiven *NSCLC* wurde vom G-BA in zwei Populationen unterteilt:

1. Medizinischer Zusatznutzen bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus den Ergebnissen der Phase-I- bzw. II-Studien PROFILE 1001 und 1005 sowie den vergleichenden retrospektiven Analysen ergibt sich in der Zusammenschau ein patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß wird als "erheblich" angesehen. Aufgrund der Evidenzstufe der zugrunde liegenden Studien wird die Ergebnissicherheit zunächst als "Anhaltspunkt" angesehen.

Die Ergebnissicherheit wird durch die TLS der PROFILE 1007 deutlich erhöht.

Die Endpunkte PFS und ORR sind in der Situation des fortgeschrittenen *NSCLC* als patientenrelevant anzusehen, da sie mit einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergehen und die Symptombelastung von Patienten bei dieser Tumorerkrankung besonders hoch ist. Diese Auffassung wird auch von den Zulassungsbehörden geteilt. Die PROFILE 1007 zeigt, dass die Crizotinibtherapie bei systemisch vorbehandelten Patienten ein erheblich längeres PFS bei einer Verdreifachung des ORR und vergleichbarem Risikoprofil erreicht, was zu einer signifikanten Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität und einer signifikant längeren Zeit bis zur Verschlechterung lungenkarzinomspezifischer Symptome führt.

In Analogie der vom IQWiG entwickelten Operationalisierung des Zusatznutzens ist das Ausmaß "erheblich" abzuleiten. Ein erheblicher Zusatznutzen in der Kategorie "Morbidity" besteht auch nach Auffassung des IQWiG dann, wenn gegenüber der Vergleichstherapie eine "langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung" schwerwiegender Symptome erzielt wird. Der die patientenrelevante Morbidity erfassende Endpunkt PFS zeigt in der PROFILE 1007 eine statistisch hochsignifikante Verbesserung von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed von 7,7 im Vergleich zu 3 Monaten. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls für die HR lag bei 0,638 und unterschreitet den vom IQWiG definierten Schwellenwert deutlich.

2. Medizinischer Zusatznutzen bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2)

Es liegen bislang keine Studien darüber vor, ob Crizotinib zusätzlich zu supportiven Maßnahmen auch bei höherem ECOG-Performance Status einen Zusatznutzen gegenüber supportiven Maßnahmen alleine hat. Die Frage nach einem Zusatznutzen für diese Population kann daher nur aus der Perspektive der Zulassungsbehörde beantwortet werden, die keine Einschränkungen für den Einsatz von Crizotinib in Bezug auf den ECOG-Performance Status vorgenommen hat. Crizotinib hat ein Alleinstellungsmerkmal für diese ALK-positiven Patienten. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt für diese Patienten durch die Bereitstellung einer erstmalig kausal wirkenden Therapie in einer lebensbedrohlichen Indikation vor.

Die Ergebnisse der bisherigen Studien weisen in der Gesamtschau auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Versorgung mit BSC hin, da es sich um eine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Über die Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Pathologie wird die Zielpopulation mit ALK-positivem *NSCLC* als spezifische molekulare Subentität charakterisiert. Der molekulardiagnostische Nachweis eines ALK-positiven *NSCLC* ist die notwendige Rationale zur Anwendung von Crizotinib.

Die Stadieneinteilung nach UICC ist entscheidend für das primäre Therapieschema. Die Zielpopulation umfasst Patienten, die sich bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (IIIB oder IV) befinden und die bereits systemisch medikamentös vorbehandelt sind.

Zur Bestimmung der Patientenzahl wurde die Neuerkrankungsrate herangezogen, die das Robert-Koch-Institut für das Jahr 2012 prognostiziert hat. Die Ermittlung des Anteils der Patienten mit *NSCLC* und die Eingrenzung auf Patienten mit vorbehandeltem *NSCLC* im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium basieren auf Angaben des Gemeinsamen Krebsregisters. Die weitere Ermittlung des Anteils ALK-positiver *NSCLC* Patienten und deren Verteilung auf den ECOG Performance Status erfolgte mittels einer systematischen Literaturrecherche bzw. einer Delphi Befragung. Als Zielpopulation wurden so 484 GKV-Patienten berechnet. Aufgrund der vom G-BA vorgenommenen Unterteilung in

- Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)
- Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kommen bei 381 Patienten die zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed oder Docetaxel in Frage. Für 103 Patienten stehen derzeit keine adäquaten Therapieoptionen über BSC hinaus zur Verfügung.

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

Das Lungenkarzinom ist die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern und Frauen in Deutschland. Die Prognose des Lungenkarzinoms ist u.a. abhängig vom Krankheitsstadium und der Histologie des Tumorgewebes. Für Patienten mit einem *NSCLC* im Stadium IIIB/IV beträgt die Überlebenszeit im Median nur 8 bis 12 Monate; für Patienten mit ALK-positivem *NSCLC* existieren bisher nur wenige retrospektive Analysen kleiner Fallzahl, die jedoch überwiegend belegen, dass das molekulare Merkmal keinen günstigen prognostischen bzw. prädiktiven Faktor darstellt. Bei der Erstdiagnose befinden sich bereits 17 bis 28 % der Patienten im Stadium III und 47 bis 67,5 % im Stadium IV. Aufgrund der ungünstigen Prognose ist der therapeutische Bedarf für diese Patienten entsprechend hoch.

Nach Progression unter einer primären Chemotherapie stehen bislang leitliniengerecht Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib für die Zweitlinientherapie zur Verfügung. Diese Therapieoptionen wirken jedoch nicht spezifisch auf die ursächliche onkogene ALK-Fusion, die bei etwa 3,6 % der Patienten nachweisbar ist, entsprechend gering ist die klinische Wirksamkeit. Bei Patienten, für die keine Chemotherapie angezeigt ist - vor allem bei schlechtem Allgemeinzustand (z.B. ECOG-PS 4 oder 3) - existierte bis zur Zulassung von Crizotinib keine Behandlungsoption über BSC hinaus. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf für bessere Therapieoptionen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	484

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	Erheblich	381
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2)	Erheblich	103

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	77.427,28 €- 77.442,00 €	37.474.803,52 €- 37.481.928,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
37.474.803,52 €- 37.481.928,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	77.427,28 €- 77.442,00 €	29.499.793,68 €- 29.505.402,00 €
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2)	77.427,28 €- 77.442,00 €	7.975.009,84 €- 7.976.526,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
37.474.803,52 €-
37.481.928,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	Pemetrexed	Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	67.445,24 €- 67.808,08 €	14.908.440,79 €- 14.988.644,80 €
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	Docetaxel	Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	28.652,26 €- 28.842,96 €	4.586.285,65 €- 4.616.810,46 €
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	ZVT: Pemetrexed/Docetaxel (gewichtet 58% vs. 42%)	Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	51.152,19 €- 51.442,73 €	19.494.726,44 €- 19.605.455,25 €
A	Erwachsene mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC	Best Supportive Care	Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (insbesondere ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2)	51.152,19 €- 51.442,73 € ^b	5.262.932,75 €- 5.292.825,88 €
<p>a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b Konservative Schätzung der Einsparung an BSC, die durch den Einsatz von Crizotinib erzielt werden kann.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Der Nachweis von ALK-positivem *NSCLC* sollte mittels eines akkuraten und validierten ALK-Nachweisverfahrens (z. B. FISH) von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Expertise der spezifischen angewendeten Technologien verfügen.

Die empfohlene Dosierung von Crizotinib ist zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich) bei kontinuierlicher Einnahme bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität. Die Fortführung der Behandlung nach objektiver Krankheitsprogression kann individuell erwogen werden.

Bei vergessener Einnahme dürfen nicht 2 Dosen zur selben Zeit eingenommen werden.

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.

Richtlinien zur Dosisreduktion bei hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität (Transaminasenanstieg, Pneumonitis und QTc-Verlängerung) sind erstellt. 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.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen, bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Crizotinib nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit leichter und mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Es können aufgrund fehlender Daten keine Dosierungsempfehlungen für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium gegeben werden. Kontraindikationen sind: Überempfindlichkeit gegenüber Crizotinib oder einem der Hilfsstoffe bzw. eine schwere Leberfunktionsstörung.

Während der Therapie und mindestens 90 Tagen danach sollten gebärfähige Frauen nicht schwanger werden und Männer keine Kinder zeugen. Stillen ist zu vermeiden.

Folgende Informationsmaterialien werden zur Verfügung gestellt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Fachinformation
- Gebrauchsinformation
- Fortbildungsmaterialien für Ärzte

Im Risikomanagementplan wurden die vorgesehenen Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen zusammengefasst. Als wichtige identifizierte Risiken wurden darin beschrieben: Hepatotoxizität, Pneumonitis, QTc-Verlängerung, Bradykardie, Sehstörung, Nierenzyste, Ödem, Leukopenie, Neuropathie, Reproduktionstoxizität und Photosensitivität. Als wichtige Sicherheitsaspekte, zu denen Informationen fehlen, werden benannt: Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ältere Patienten, Kinder und Jugendliche, Schwangerschaft und die gebärfähigen Frauen, Interaktion mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren und Patienten in Langzeitbehandlung.