

IQWiG-Berichte – Nr. 151

**Crizotinib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-15
Version: 1.0
Stand: 13.02.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.11.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-15

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Frank Griesinger, Pius-Hospital, Oldenburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Elke Hausner
- Florina Kerekes
- Stefanie Reken
- Christoph Schürmann
- Wiebke Sieben
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Crizotinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Crizotinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	29
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	30
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	32
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	33
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	33
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	33
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	33
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	35
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	38
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	38
2.7.2.3.2 Studienpool	40
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	43
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	44

2.7.2.4.3	Ergebnisse	46
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	54
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	54
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	54
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	55
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	58
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	58
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	58
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	59
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	59
3	Kosten der Therapie	62
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	62
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	62
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	62
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	65
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	65
3.2.1	Behandlungsdauer	65
3.2.2	Verbrauch	65
3.2.3	Kosten.....	66
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	66
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	67
3.2.6	Versorgungsanteile	67
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	67

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	68
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	68
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	68
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	69
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	69
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	70
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
6	Literatur	74
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Crizotinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 3: Anwendungssituation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.....	7
Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population.....	8
Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population.....	13
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich - Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population.....	14
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	16
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich - Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	17
Tabelle 11: Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population.....	18
Tabelle 12: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population.....	19
Tabelle 13: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	20
Tabelle 14: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population; häufigste schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4).....	21
Tabelle 15: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population.....	26
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed), Chemotherapie-Population.....	29
Tabelle 17: Crizotinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	31
Tabelle 18: Vergleich der Studienpopulationen der RCT und der nicht-vergleichenden Studien mit Crizotinib	42
Tabelle 19: Sensitivitätsanalysen SUEs und UEs, die zum Tod führen.....	52
Tabelle 20: Crizotinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	69
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	70
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	71

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	best supportive care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	disease control rate (Krankheitskontrollrate)
DDD	defined daily dose
DR	duration of response (Dauer des Tumoransprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
EPAR	European Public Assessment Report
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GOT AST	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase Aspartat-Aminotransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
KOF	Körperoberfläche
MID	minimal important difference
NSCLC	non small cell lung cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	odds ratio
ORR	objective response rate (objektive Ansprechrate)
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
PRO	patient reported outcomes (patienten-berichtete Endpunkte)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren)
RR	relatives Risiko
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TTD	time to deterioration (Zeit bis zur Symptomverschlechterung)
TTR	time to tumor response (Zeit bis zum Tumoransprechen)
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
VSAQ-ALK	visual symptom assessment questionnaire-ALK

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2012 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten 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 pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<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 15.11.2012 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC),

- bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (Chemotherapie-Population).
- bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (BSC-Population).

Die Bewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse zur Chemotherapie-Population

In die Nutzenbewertung für die Chemotherapie-Population ist eine relevante Studie eingegangen (PROFILE 1007). Hierbei handelt es sich um eine Zulassungsstudie von Crizotinib, eine offene randomisierte kontrollierte Studie. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft. Dies ergab sich maßgeblich daraus, dass die Studie unverblindet war und ein hoher Anteil der Patienten der Kontrollgruppe (62 %) im Studienverlauf zu einer Crizotinibbehandlung wechselte (cross-over).

Darüber hinaus hat der pU auch Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden und nicht vergleichenden Studien vorgelegt, die auf Basis ihrer Studienpopulation für die Fragestellung zur Chemotherapie-Population heranzuziehen gewesen wären. Da für die Chemotherapie-Population bereits eine RCT vorliegt und keine Informationen in diesen Studien enthalten sind, die über die der RCT hinausgehen, sind sie nicht in die Dossierbewertung eingegangen.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben unterschied sich für die Chemotherapie-Population nicht statistisch signifikant zwischen Crizotinib und einer Chemotherapie.

Ein Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) für das Gesamtüberleben ist nicht belegt.

Morbidität

In der Studie wurden Daten zur Symptomatik mithilfe der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (LC13) erhoben. Der pU legt im Dossier jedoch keine bewertbaren Auswertungen zur Symptomatik vor.

Ein Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) ist für die Morbidität (Symptomatik) nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier lagen keine Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) für die Chemotherapie-Population vor, obwohl dieser Fragebogen in der Studie eingesetzt wurde. Ergebnisse zur Lebensqualität, die über das krankheitsspezifische Instrument EORTC QLQ-C30 gemessen wurden, zeigten für 5 von 6 Subskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die 95 %-Konfidenzintervalle der zugehörigen Effektschätzer lagen jedoch nur bei 2 dieser 5 Subskalen (globaler Gesundheitszustand / gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktion) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle.

Zusammenfassend gibt es unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30).

Nebenwirkungen

Die Auswertung der Gesamtrate der UEs zeigt, dass bei fast allen Patienten im Lauf der Studie ein UE beobachtet wurde. Die Gesamtrate der UEs unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen Crizotinib und Chemotherapie.

Sehstörungen traten bei den mit Crizotinib behandelten Patienten häufiger auf als in dem Chemotherapiearm. Auch jedes der Einzelereignisse Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung wurde bei den mit Crizotinib behandelten Patienten häufiger beobachtet als in dem Chemotherapiearm (diese Einzelereignisse werden zu gastrointestinalen Nebenwirkungen zusammengefasst beschrieben). In allen Fällen war der Gruppenunterschied statistisch signifikant. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials gibt es einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Crizotinib für diese Ereignisse.

Der Anteil von Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3 und 4) unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unterschied sich ebenfalls

nicht statistisch signifikant zwischen Crizotinib und Chemotherapie. Ein geringerer / größerer Schaden von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei den mit Crizotinib behandelten Patienten häufiger auf als bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde als hoch eingeschätzt. Es gibt damit einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Crizotinib in der Chemotherapie-Population für diesen Endpunkt.

Relevante Subgruppen

Obwohl Subgruppenanalysen zu Alter und Geschlecht in der eingeschlossenen Studie geplant waren, legt der pU keine Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten, sondern lediglich zu Surrogaten vor.

Ergebnisse zur BSC-Population

Zur BSC-Population lagen keine Ergebnisse im Dossier vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Chemotherapie-Population und die BSC-Population getrennt voneinander dargestellt. Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population)**, verbleiben positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen für Crizotinib mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „gering“ vor.

Auf der Seite der negativen Effekte liegt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für 2 Endpunkte (Sehstörungen, gastrointestinale Ereignisse) ein größerer Schaden von Crizotinib mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Zudem gibt es einen „Anhaltspunkt“ für einen größeren Schaden von Crizotinib in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“.

Für eine Gesamtaussage ist der Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dem größeren Schaden von Crizotinib gegenüberzustellen. Ob der größere Schaden, der ein beträchtliches beziehungsweise ein nicht quantifizierbares Ausmaß erreicht, den positiven Effekt bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überwiegt, sodass man von einem geringeren Nutzen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie ausgehen müsste, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht abschließend bewertet werden.

In der Gesamtbetrachtung ist der Zusatznutzen von Crizotinib für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population)**, nicht belegt.

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population)**, lagen keine Daten für einen Vergleich von Crizotinib mit BSC im Dossier vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit ist der Zusatznutzen von Crizotinib in der BSC-Population nicht belegt.

Tabelle 2 stellt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die verschiedenen Anwendungssituationen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammenfassend dar.

Tabelle 2: Crizotinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungssituation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population)	Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population)	best supportive care	Zusatznutzen nicht belegt
ALK: anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: non small cell lung cancer; BSC: best supportive care		

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nicht belegt. Die Gesamtaussage des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation des auf Endpunktebene abgeleiteten Ausmaßes des Zusatznutzens in den Teilpopulationen, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC). Die Nutzenbewertung wurde gemäß der Fachinformation [3] für erwachsene Patienten durchgeführt.

Der pU benennt zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- für 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 unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebiets.
- Für 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 (BSC). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Tabelle 3 stellt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA dar.

Tabelle 3: Anwendungssituation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

Anwendungssituation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC bei 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
Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC bei 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
ALK: anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: non small cell lung cancer; BSC: best supportive care	

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Sie wurde ebenfalls für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- bis zum 15.08.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Crizotinib (Studienliste des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 05.11.2012 in bibliografischen Datenbanken beziehungsweise am 28.09.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU)
- Eine eigene Recherche zu Crizotinib in Studienregistern und der bibliografischen Datenbank Pubmed zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 28.11.2012. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der resultierende Studienpool der RCTs entsprach dem Studienpool des pU. Der Studienpool der Nicht-RCTs wurde nicht überprüft, da diese Studien nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PROFILE 1007	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Studie PROFILE 1007 geht zur Beantwortung der Fragestellung zur Chemotherapie-Population in die Bewertung des Zusatznutzens ein. Darüber hinaus legte der pU 2 nicht randomisierte, retrospektive vergleichende Studien und 2 nicht vergleichende Studien vor.

Diese wurden nicht in den Studienpool für die Dossierbewertung eingeschlossen, da sie dieselbe Fragestellung adressieren wie die RCT, jedoch keine zusätzlichen Informationen liefern. Für eine ausführliche Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.

Zur Beantwortung der Fragestellung zur BSC-Population legte der pU keine Studie vor.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die vom Institut eingeschlossenen Studien benannt hat.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung und des Marktzugangs lag laut pU noch kein finaler Studienbericht der Studie PROFILE 1007 vor. Der pU präsentiert als Quelle für die Angaben in Modul 4 eine Auswahl der geplanten Analysen der Studie in Form eines zusammenfassenden Dokuments. Zudem enthält eine beigelegte Präsentation Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung in der Chemotherapie-Population. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie PROFILE 1007 zu Crizotinib.

Die PROFILE 1007 Studie ist eine offene, parallel durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie. Im Dossier ist sie als noch laufende Studie angegeben. Sie ist multizentrisch angelegt und wird in westlichen Industrienationen sowie in Ländern Asiens und Lateinamerikas durchgeführt. Sie schloss Patienten mit fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung ein. Verglichen wird Crizotinib mit einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Die Patienten wurden stratifiziert nach ECOG Performance Status, Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) sowie der Vorbehandlung mit einem epidermal growth factor receptor tyrosinkinase-inhibitor (EGFR-TKI) und im Verhältnis 1:1 zu Crizotinib oder Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) randomisiert. Insgesamt wurden 347 Patienten zu Crizotinib (n = 173) oder zu Chemotherapie (n = 174) randomisiert.

Die Beobachtung der Patienten in der Studie war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) war geplant für den Zeitpunkt, an dem 217 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten oder verstorben waren. Der Datenschnitt für alle präsentierten Endpunkte war der 30.03.2012. Zu diesem Zeitpunkt waren erst 40 % der Todesfälle eingetreten, die für die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen sind.

Sowohl Crizotinib als auch Pemetrexed und Docetaxel wurden gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Die Intervention bestand aus 2-mal täglich 250 mg Crizotinib. Im Kontrollarm wurde entweder Pemetrexed 500 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m²

verabreicht. Prädefinierte, begleitende Therapien und supportive Interventionen waren möglich.

Patienten aus dem Kontrollarm der Studie konnten nach Eintreten einer Progression (also nach Ereignis im primären Endpunkt) zu einer Crizotinibbehandlung wechseln. Hierzu wurden Patienten in der Studie PROFILE 1005 weitergeführt; allerdings flossen Informationen zu diesen Patienten auch nach dem Wechsel in die Crizotinibbehandlung in die Auswertungen des Gesamtüberlebens ein. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde nur der Zeitraum bis zum Therapiewechsel der Patienten berücksichtigt. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde der Zeitraum auf 28 Tage bis nach Therapiewechsel erweitert.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl- der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PROFILE 1007	RCT; offen; parallel	Erwachsene Patienten mit nachgewiesener Translokation oder Inversion im ALK-Lokus und lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC. Die Krankheit musste progredient sein nach nur einer Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie die eine Maintenance Therapie beinhalten konnte.	Crizotinib (n = 173) Chemotherapie (n = 174) Davon: Pemetrexed (n = 99) Docetaxel (n = 72)	etwa 42 Monate ^b <i>Behandlung:</i> bis zum ersten Eintreten einer Progression, einer unzumutbaren Toxizität, einer Behandlungspause von mehr als 6 Wochen oder einer Verschlechterung der allgemeinen Krankheits-symptomatik.	21 Länder westlicher Industrienationen sowie Länder Asiens und Lateinamerikas laufende Studie; Rekrutierung Februar 2010 – Februar 2012, geplantes Studienende: März 2013 ^b Analysen zum Datenschnitt 30. März 2012	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben; Symptomatik; gesundheitsbezogene Lebensqualität; unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Angabe des pU in Modul 4, wobei die Studiendauer mit dem geplanten Zeitraum der Durchführung nicht übereinstimmt (Rekrutierungsbeginn bis geplantes Studienende: 38 Monate). Diese Diskrepanz lässt sich auf der Grundlage des Dossiers nicht auflösen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Studie Studienarm	Studien- behandlung	Begleit- medikation Dexamethason	Weitere Begleit- medikation	Supportive Intervention
PROFILE 1007				
Crizotinib	Crizotinib oral 500 mg/Tag			Antiemetika; hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Entzündungshemmer, Schmerzmittel und Opioide, Bisphosphonate und Hormonersatz- therapien, sowie palliative Radiotherapie oder Operation und Megestrolacetat bei Anorexie
Chemotherapie	Pemetrexed 500 mg/m ² i. v. ^a	Dexamethason 8 mg/Tag oral ^b	Folsäure oral 350-1000 µg/Tag Vitamin B12 1000 µg i. m. ^c	
	Docetaxel 75 mg/m ² i. v. ^a	Dexamethason 8 mg/Tag oral ^b		
a: Gabe an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus b: Gabe am Tag vor und am Tag der Pemetrexedgabe sowie am Tag danach c: Gabe 1-2 Wochen vor Pemetrexed und dann alle 9 Wochen i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Charakteristika Kategorie	Crizotinib N = 173	Chemotherapie N = 174
Alter [Jahre]: Median (Min, Max)	51 (22, 81)	49 (24, 85)
Geschlecht: [w / m], %	56,6 / 43,4	55,2 / 44,8
Ethnizität, n (%)		
weiß	90 (52,0)	91 (52,3)
asiatisch	79 (45,7)	78 (44,8)
ECOG Performance Status, n (%)		
0 oder 1	156 (90,2)	160 (92)
2	16 (9,2)	14 (8,0)
Anteil Patienten mit Adenokarzinom, n (%)	163 (94,2)	160 (92,0)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	108 (62,4)	111 (63,8)
frühere Raucher	59 (34,1)	54 (31,0)
Raucher	5 (2,9)	9 (5,2)
Abbrecher ^a , n (%)	k. A. ^b	k. A. ^b
a: Abbrecher zum Auswertungszeitpunkt		
b: Aus Angaben zu verstorbenen Patienten und Therapiewechslern lässt sich rekonstruieren, dass die Zahl der Abbrecher in der Crizotinibgruppe 39 (22,5 %) und in der Chemotherapiegruppe zwischen 23 (13,2 %) und 38 (21,8 %) beträgt. Zusätzlich wechselten 108 Patienten unter Chemotherapiebehandlung zu einer Crizotinibbehandlung. Die Anzahl der Patienten in den Unterlagen bzw. Modulen des Dossiers ist diskrepant (n = 108 vs. 111).		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angaben; m: männlich; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Der ECOG Performance Status war aufgrund der stratifizierten Randomisierung weitgehend gleich verteilt. Über 90 % der Patienten waren gemäß ECOG dem Performance Status 0 oder 1 zugeordnet, das heißt, sie waren körperlich noch aktiv oder in einem Maße eingeschränkt, in dem sie leichte Arbeiten selbst ausführen konnten. Die Verteilung anderer Merkmale war ebenfalls in beiden Armen ausgewogen.

Über 90 % der Patienten in beiden Studienarmen hatten ein NSCLC mit der Histologie eines Adenokarzinoms. Dies entspricht der typischen Histologie des ALK-positiven NSCLC.

Ebenfalls bekannt ist, dass Rauchen nicht der primäre Risikofaktor für diese Form des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms ist. Das spiegelt sich im hohen Anteil von Nichtrauchern am Patientenkollektiv der Studie wider.

Die Gesamtrate der Studienabbrecher bleibt unklar. Das Dossier enthält lediglich Angaben zu der Anzahl der Patienten, die die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben, einen Therapiewechsel durchführten oder verstorben sind.

Die Studienpopulation bestand zu ca. 45 % aus Patienten mit asiatischer Ethnie. Die EMA weist darauf hin, dass Ethnie ein Effektmodifikator sein könnte [4]. Diese Frage konnte in der Dossierbewertung nicht überprüft werden, da der pU hierzu keine Angaben macht beziehungsweise keine Subgruppenanalysen vorlegt, die diese Frage klären könnten.

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich - Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROFILE 1007	ja	ja	nein	nein	ja ^a	ja ^b	hoch ^{a,b,c}

a: Die Ergebnisse, die der pU berichtet, basieren auf einer Auswertung, in der nur ausgewählte Endpunkte bzw. Analysen enthalten sind, ohne dass hierbei Gründe für die getroffene Auswahl angegeben wurden.
b: hoher Anteil (62 %) von Patienten der Kontrollgruppe, die im Studienverlauf zu einer Crizotinibbehandlung wechselten (cross-over Patienten).
c: unverblindete Studie (fehlende Verblindung von Patient und behandelnder Person)
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der PROFILE 1007 Studie wird als hoch eingestuft. Dies ergibt sich aus der fehlenden Verblindung der behandelnden Personen und Patienten, aus der potenziell ergebnisgesteuerten Berichterstattung und aus dem hohen Anteil von Patienten aus der Kontrollgruppe, die in den Crizotinibarm einer anderen Studie wechselten. Die Auswirkungen des cross-over sind für die eingeschlossenen Endpunkte unterschiedlich und werden deshalb beim Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beschrieben (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstufte.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 und 4.3.2.1.2 sowie in Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1, und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität: Symptomatik (gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente [EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität: generisches Instrument (EQ-5D) und krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 und 4)
 - schwere UEs, die zum Tod führen (CTCAE-Grad 5)
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Therapieabbruch wegen UEs
 - Sehstörungen
 - Diarrhö
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Verstopfung
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte wird von der Auswahl des pU abgewichen, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzog. Insbesondere die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrates (ORR) werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz (das PFS und die ORR wurden in dieser Studie ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft für diese Endpunkte dargelegt wurde. Andere Endpunkte wurden hingegen für die vorliegende Bewertung ergänzt. Siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Begründung der Auswahl von Endpunkten.

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Studie	Endpunkte																		
	Gesamtüberleben		Symptomatik ^a		Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^b		Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument) ^c		Gesamtrate UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	UEs mit Todesfolge (CTCAE-Grad 5)	SUEs	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Sehstörungen	Diarrhö	Übelkeit	Erbrechen	Verstopfung	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
PROFILE 1007	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<p>a: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13), keine adäquate Auswertung vorgelegt</p> <p>b: gemessen anhand des EORTC QLQ C-30</p> <p>c: gemessen anhand des EQ-5D, keine Daten vorgelegt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: EuroQol-5D; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																			

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich - Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtüberleben	Symptomatik ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument) ^d	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument EQ-5D)	Gesamtrate UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	UEs mit Todesfolge (CTCAE-Grad 5)	SUEs	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Sehstörungen	Diarrhö	Übelkeit	Erbrechen	Verstopfung	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^e
PROFILE 1007	h	h ^a	- ^c	h ^{a,f}	- ^c	h ^a	h ^a	h ^a	h ^a	h ^a	h ^a	h ^a	h ^a	h ^a	h ^a	- ^c

a: Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits hoch
b: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)
c: keine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial, da keine adäquat operationalisierten Auswertungen und somit keine verwertbaren Ergebnisse vorlagen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)
d: gemessen anhand des EORTC QLQ-C 30
e: Im Dossier liegen Studiendaten zu Hautereignissen vor. Diese wurden jedoch über den MedDRA PT Hautausschläge (rash) operationalisiert und bilden so das relevante Ereignis nicht ab. Es liegen somit keine verwertbaren Daten vor.
f: Anzahl der Patienten in der Auswertepopulation unklar
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: EuroQol-5D; h: hoch; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term (bevorzugte Bezeichnung); QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Für alle Endpunkte, zu denen im Dossier Ergebnisse vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Ausschlaggebend für die Einschätzung des hohen Verzerrungspotenzials sind das offene Studiendesign und der hohe Anteil von Patienten (62 %), die aus dem Kontrollarm der Studie in eine Crizotinibbehandlung wechselten. Nach dem Wechsel zu der Crizotinibbehandlung flossen Informationen zu diesen Patienten in die Auswertungen des Gesamtüberlebens. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde nur der Zeitraum bis zum Therapiewechsel des Patienten berücksichtigt. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde der Zeitraum auf 28 Tage bis nach Therapiewechsel erweitert (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen entspricht dies der Einschätzung des pU. Hingegen schätzt der pU die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des krankheitsspezifischen Instruments EORTC-QLQ-C30) als niedrig verzerrt ein. Zu den

Endpunkten Symptomatik (gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des QLQ-LC13), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen über das generische Instrument EQ-5D) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes lagen keine bewertbaren Ergebnisse in Modul 4 vor. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Crizotinib versus Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) bei Patienten mit ALK-positiven NSCLC für die Chemotherapie-Population zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch Berechnungen des Instituts ergänzt.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Crizotinib			Chemotherapie			Crizotinib vs. Chemo- therapie HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	
PROFILE 1007							
Mortalität							
Gesamtüberleben	173	49 (28)	20,3 [18,1; n. b.]	174	47 (27)	22,8 [18,6; n. b.]	1,02 [0,68; 1,54]; 0,539
Morbidität							
Symptomatik ^a	keine Ergebnisse verfügbar ^b						
a: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)							
b: Das Dossier enthält keine Ergebnisse zur Symptomatik mit ausreichenden Angaben bzw. nachvollziehbarer Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).							
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Tabelle 12: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie			
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW ^b (SD)	Geschätzte Mittelwert- differenz [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI] p-Wert
PROFILE 1007								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Krankheits-spezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30)								
globaler Gesundheits- status / gesundheitsbez. Lebensqualität	162	k. A.	k. A.	151 ^c	k. A.	k. A.	9,84 [5,39; 14,28]; k. A.	0,49 [0,26; 0,71]; p < 0,001
körperliche Funktion	162	k. A.	k. A.	151 ^c	k. A.	k. A.	10,11 [6,12; 14,10]; k. A.	0,56 [0,33; 0,79]; p < 0,001
Rollenfunktion	162	k. A.	k. A.	151 ^c	k. A.	k. A.	8,75 [3,57;13,92]; k. A.	0,37 [0,15; 0,60]; p = 0,001
emotionale Funktion	162	k. A.	k. A.	151 ^c	k. A.	k. A.	5,06 [1,06; 9,06]; k. A.	0,28 [0,06; 0,50]; p = 0,014
kognitive Funktion	162	k. A.	k. A.	151 ^c	k. A.	k. A.	3,67 [-0,16; 7,49]; k. A.	n. b. ^d
soziale Funktion	162	k. A.	k. A.	151 ^c	k. A.	k. A.	8,76 [3,40; 14,12]; k. A.	0,36 [0,14; 0,58]; p = 0,002
Generisches Instrument (EQ-5D)								
Keine Ergebnisse verfügbar ^e								
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. zu anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.								
b: eigene Berechnung								
c: Die genaue Zahl der ausgewerteten Patienten ist unklar: durch eigene Berechnung kann aus den Angaben im Dossier auf 162 (CRI) vs. 162 (Chem.) Patienten geschlossen werden. In den weiteren Herstellerunterlagen (Modul 5) werden jedoch Im Rahmen einer ausführlicheren Darstellung der Endpunkte TTD und Lebensqualität 162 vs. 151 Patienten angegeben.								
d: Hedges' g nicht berechnet, da Effektschätzer nicht signifikant.								
e: Das Dossier enthält keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).								
CHE: Chemotherapie; CRI: Crizotinib; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C 30; EQ-5D: EuroQol-5D; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TTD: Zeit bis zur Symptomverschlechterung (time to deterioration)								

Tabelle 13: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Endpunkt Studie	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
PROFILE 1007					
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamt	172	172 (100)	171	168 (98,2)	1,02 [1,00; 1,04]; p = 0,084
Auswahl häufiger UEs^c					
Sehstörungen	172	103 (59,9)	171	16 (9,4)	6,40 [3,95; 10,37]; p < 0,001
Diarrhö	172	103 (59,9)	171	33 (19,3)	3,10 [2,23; 4,32]; p < 0,001
Übelkeit	172	94 (54,7)	171	64 (37,4)	1,46 [1,15; 1,85]; p = 0,001
Erbrechen	172	80 (46,5)	171	30 (17,5)	2,65 [1,85; 3,81]; p < 0,001
Verstopfung	172	73 (42,4)	171	39 (22,8)	1,86 [1,34; 2,58]; p < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Keine Ergebnisse verfügbar ^d		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Gesamt	172	64 (37,2)	171	40 (23,4)	1,59 [1,14; 2,22]; p = 0,005
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE 3 und 4)					
Gesamt	172	76 (44,2)	171	72 (42,1)	1,05 [0,82; 1,34]; p = 0,761
Schwere unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen (CTCAE 5)					
Gesamt	172	25 (14,5)	171	7 (4,1)	3,55 [1,58; 7,99]; p < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Gesamt	172	30 (17)	171	23 (14)	1,30 [0,79; 2,14]; p = 0,331
a: eigene Berechnung (asymptotisch).					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
c: Ereignisse, die bei ≥ 15 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind, operationalisiert über MedDRA PT und ausgewählt nach Relevanz, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.					
d: Hautereignisse waren in der PROFILE 1007-Studie über den PT Rash operationalisiert, sodass das abzubildende unerwünschte Ereignis anhand dieser Auswertung als nicht abbildbar eingestuft wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 14: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population; häufigste schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4)

Endpunkt Studie	Crizotinib		Chemotherapie	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
PROFILE 1007				
Transaminasenanstieg	172	27 (15,7)	171	4 (2,3)
Neutropenie	172	23 (13,4)	171	33 (19,3)
Lungenembolie	172	9 (5,2)	171	3 (1,8)
Atemnot	172	7 (4,1)	171	5 (2,9)
Anämie	172	4 (2,3)	171	9 (5,3)
Fatigue	172	4 (2,3)	171	7 (4,1)
Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen	172	2 (1,2)	171	8 (4,7)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Da nur eine Studie vorlag, konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben unterschied sich für die Chemotherapie-Population nicht statistisch signifikant zwischen Crizotinib und einer Chemotherapie.

Ein Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) für das Gesamtüberleben ist nicht belegt.

Morbidität

In der Studie wurden Daten zur Symptomatik mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Der pU legt im Dossier jedoch keine bewertbaren Auswertungen zur Symptomatik vor.

Ein Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) ist für die Morbidität (Symptomatik) nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: generisches Instrument (EQ-5D)

Es lagen keine Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D für die Chemotherapie-Population vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30)

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für Krebspatienten entwickeltes Instrument, das 6 Subskalen zur Lebensqualität enthält. Diese werden separat ausgewertet. Daher werden Ergebnisse zur Lebensqualität, die über das krankheitsspezifische Instrument gemessen wurden, nachstehend zunächst separat beschrieben. Interpretiert werden sie jedoch in der Gesamtschau der Ergebnisse der Einzelskalen.

- Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktion

Die mittlere Verbesserung in den Subskalen für den globalen Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktion ist in der Crizotinibgruppe größer als der der Patienten im Chemotherapiearm. Beide Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant und nicht irrelevant (das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2).

- Rollenfunktion, emotionale, kognitive und soziale Funktion

In der kognitiven Funktion war der Effekt nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen Crizotinib und einer Chemotherapie. In den verbleibenden 3 Subskalen Rollenfunktion, emotionale und soziale Funktion zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, die Konfidenzintervalle lagen jedoch nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle.

Die Interpretation der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird dadurch erschwert, dass wegen fehlender Angaben zum Ausgangsniveau der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Veränderung in den Behandlungsarmen ein Therapieeffekt nicht umfassend bewertet werden kann (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Darüber hinaus lagen Responderanalysen, die eine Interpretation der Ergebnisse erleichtert hätten, im Dossier nicht vor.

Zusammenfassend gibt es unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30). Zwar werden in 4 der insgesamt 6 Subskalen keine Effekte beobachtet, deren Konfidenzintervalle die Irrelevanzschwelle überschreiten, allerdings wurden bei 2 Subskalen (globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktion) Effekte gemessen, die nicht irrelevant waren. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der einzelnen Skalen insofern konsistent, als dass bei 5 Subskalen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Crizotinib beobachtet wurde.

Nebenwirkungen

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Auswertung der Gesamtrate der UEs zeigt, dass bei fast allen Patienten im Lauf der Studie ein UE beobachtet wurde. Die Gesamtrate der UEs unterschied sich für die Chemotherapie-Population nicht statistisch signifikant zwischen Crizotinib und Chemotherapie.

Ein geringerer / größerer Schaden von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Häufige unerwünschte Ereignisse

Einige Einzelereignisse wurden für diese Bewertung als relevant identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) und anhand der Angaben zu den häufigen UEs (Anteil der Patienten eines Studienarms mit Ereignis $\geq 15\%$) im Dossier bewertet.

- **Sehstörungen**

Unter dem Begriff Sehstörungen fasst der pU eine Reihe von MedDRA preferred terms zusammen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Sehstörungen traten bei den mit Crizotinib behandelten Patienten häufiger auf als in dem Chemotherapiearm. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene führt zu der Herabstufung von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Crizotinib in der Chemotherapie-Population.

- **Häufige gastrointestinale Nebenwirkungen: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung**

Jedes der Einzelereignisse Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung trat bei den mit Crizotinib behandelten Patienten häufiger auf als in dem Chemotherapiearm. Die Unterschiede sind statistisch signifikant. Diese Einzelereignisse werden im Folgenden zu gastrointestinalen Nebenwirkungen zusammengefasst beschrieben. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene führt zu der Herabstufung von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Crizotinib in der Chemotherapie-Population.

- **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Für diesen Endpunkt lagen keine auswertbaren Ergebnisse vor. Ein geringerer / größerer Schaden von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Schwere beziehungsweise schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Der Anteil von Patienten mit schweren UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Zur Information über die Art der

schweren UE zeigt Tabelle 14 die UEs mit CTCAE-Grad 3 und 4, die in einer der Behandlungsgruppen bei mehr als 4 % der Patienten dokumentiert wurden.

Schwere UE, die zum Tod führten (CTCAE-Grad 5), traten bei den mit Crizotinib behandelten Patienten häufiger auf als bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Der Endpunkt der schweren UE mit CTCAE-Grad 5 ist potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Diese mögliche Verzerrung kommt unter anderem durch die Art der Dokumentation von UE nach cross-over beziehungsweise durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen zustande. Darüber hinaus sind die Todesfälle vollständig in dem Endpunkt Gesamtüberleben enthalten. Schwere UE mit CTCAE-Grad 5 werden deshalb nicht separat betrachtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei den mit Crizotinib behandelten Patienten häufiger beobachtet als bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Der Unterschied ist statistisch signifikant. In die Auswertung der SUE gingen auch Todesfälle nach Krankheitsprogression ein (Crizotinib 13 [7,6 %]; Chemotherapie 3 [1,8 %]). Bei den SUE waren neben der Progression der Erkrankung (die zum Tod führte) die häufigsten Einzelereignisse Neutropenie (1,7 % unter Crizotinib vs. 8,2 % unter Chemotherapie), Atemnot und Erkrankungen der Lunge (z: B. Ereignisse, die als Lungenembolie zusammengefasst wurden: 3,5 % vs. 1,8 %; Pneumonie: 4,1 % vs. 1,8 % und interstitielle Lungenerkrankung: 2,9 % vs. 0 % jeweils Crizotinib- vs. Chemotherapiegruppe).

Auch die Auswertung der SUE ist potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). In einer eigenen Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob ein Effekt auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auch dann vorhanden ist, wenn Patienten mit Todesfolge aufgrund Progression in der Operationalisierung unberücksichtigt bleiben. Nach Angaben des pU lag bei 13 (Crizotinib) vs. 3 (Chemotherapie) Patienten ein SUE aufgrund einer Progression mit Todesfolge vor. Werden diese Patienten ausgeschlossen, verbleiben in der Analyse 51 (Crizotinib) vs. 37 (Chemotherapie) Patienten mit Ereignis. Da unklar ist, ob die entsprechend ausgeschlossenen Patienten nicht wegen eines anderen SUEs doch hätten eingeschlossen werden müssen, bleibt allerdings die Ergebnissicherheit auch dieser Analyse eingeschränkt. Das relative Risiko beträgt in diesem Szenario 1,37 (95 %-KI [0,95; 1,98]), $p = 0,093$. Ein Effekt auf SUEs wäre demnach nicht nachgewiesen.

Der pU legt keine weitergehenden Analysen und Informationen zur Dauer der Behandlung, zur Weiterbehandlung der Patienten nach Progression oder zum Zeitpunkt des Auftretens von UE vor, die es erlauben würden, den Einfluss der Verzerrung auf die Auswertung der UE generell abzuschätzen. Wegen der hohen Unsicherheit der Ergebnisse zu SUE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Crizotinib in der Chemotherapie-Population.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unterschied sich für die Chemotherapie-Population nicht statistisch signifikant zwischen Crizotinib und Chemotherapie.

Ein geringerer / größerer Schaden von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Relevante Subgruppen

Obwohl Subgruppenanalysen zu Alter und Geschlecht in der eingeschlossenen Studie geplant waren, legt der pU keine entsprechenden Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Aussagen zur Effektmodifikation sind deshalb nicht möglich.

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl, dem Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu den Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilfragestellung / pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die Einschätzung des Zusatznutzens basiert auf der in Abschnitt 2.4 präsentierten Datenlage.

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population), ergab die Bewertung einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden bezüglich Sehstörungen und gastrointestinaler Ereignisse, sowie bezüglich schwerwiegender UEs. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population), hat der pU keine Daten vorgelegt.

Tabelle 15: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 1,02 [0,68; 1,54] p = 0,539	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Morbidität		
keine bewertbaren Auswertungen vorhanden		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30)		
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität ▫ Körperliche Funktion ▫ Rollenfunktion ▫ Emotionale Funktion 	<p>SMD: 9,84 [5,39; 14,28] k. A. Hedges' g^c: 0,49 [0,26; 0,71]; KI_u > 0,2 p < 0,001</p> <p>SMD: 10,11 [6,12; 14,10] k. A. Hedges' g^c: 0,56 [0,33; 0,79]; KI_u > 0,2 p < 0,001</p> <p>SMD: 8,75 [3,57; 13,92] k. A. Hedges' g^c: 0,37 [0,15; 0,60] p = 0,001</p> <p>SMD: 5,06 [1,06; 9,06] k. A. Hedges' g^c: 0,28 [0,06; 0,50] p = 0,014</p>	<p>Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <p>Zusatznutzen, Ausmaß: gering</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Kognitive Funktion ▫ Soziale Funktion 	<p>SMD: 3,67 [-0,16; 7,49] k. A. Hedges' g: Berechnung nicht erfolgt, da der Effektschätzer nicht statistisch signifikant ist</p> <p>SMD: 8,76 [3,40; 14,12] k. A. Hedges' g^c: 0,36 [0,14; 0,58] p = 0,002</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p>	
Generisches Instrument (EQ-5D)	keine Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
UEs gesamt	RR ^f : 1,02 [1,00; 1,04] 100 % vs. 98,2 % p = 0,084 ^h	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Weitere unerwünschte Ereignisse		
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Sehstörungen 	RR ^f : 6,40 [3,95; 10,37] RR ^g : 0,16 [0,10; 0,25] 59,9 % vs. 9,4 % p < 0,001 ^h Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Diarrhö^d 	RR ^f : 3,10 [2,23; 4,32] RR ^g : 0,32 [0,23; 0,45] 59,9 % vs. 19,3 % p < 0,001 ^h Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Übelkeit^d 	RR ^f : 1,46 [1,15; 1,85] RR ^g : 0,68 [0,54; 0,87] 54,7 % vs. 37,4 % p = 0,001 ^h Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,90 größerer Schaden, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
▫ Erbrechen ^d	RR ^f : 2,65 [1,85; 3,81] RR ^g : 0,38 [0,26; 0,54] 46,5 % vs. 17,5 % p < 0,001 ^h Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
▫ Verstopfung ^d	RR ^f : 1,86 [1,34; 2,58] RR ^g : 0,54 [0,39; 0,74] 42,4 % vs. 22,8 % p < 0,001 ⁱ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	keine Ergebnisse verfügbar ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SUEs	RR ^g : 1,59 [1,14; 2,22] RR ^h : 0,63 [0,45; 0,88] 37,2 % vs. 23,4 % p = 0,005 ⁱ Sensitivitätsanalyse ⁱ : RR ^g : 1,37 [0,95; 1,98] 29,7 % vs. 21,6 % p = 0,093 ⁱ Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen größerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	RR ^g : 1,05 [0,82; 1,34] 44,2 % vs. 42,1 % p = 0,761 ^h	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch wegen UEs	RR ^g : 1,30 [0,79; 2,14] 17 % vs. 14 % p = 0,331 ^h	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes, eigene Berechnung. Lag das 95 %-KI für die SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.</p> <p>d: Die Endpunkte Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung können als Abbildung gastrointestinaler Ereignisse betrachtet werden und sind für die Gesamtschau zusammengefasst dargestellt.</p> <p>e: Im Dossier liegen Studiendaten zu Hautereignissen in einer Operationalisierung vor, die das relevante Ereignis nicht abbildet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>f: eigene Berechnung (asymptotisch), Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie.</p> <p>g: eigene Berechnung (asymptotisch), Ereignisanteil Chemotherapie vs. Crizotinib (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens).</p> <p>h: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]).</p> <p>i: Analyse ohne Patienten, für die UE wegen Krankheitsprogression dokumentiert wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C 30; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; KI_u: untere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>
--

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Chemotherapie-Population und die BSC-Population getrennt voneinander dargestellt. Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens der Chemotherapie-Population einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed), Chemotherapie-Population

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität [krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30])	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Sehstörungen, gastrointestinale Ereignisse ^a)
	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUEs)
<p>a: gastrointestinale Ereignisse umfassen die Endpunkte Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung (siehe Abschnitt 2.4).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis.</p>	

In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen von Crizotinib mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ vor. Fünf der 6 Subskalen des Fragebogens zeigen statistisch signifikante Ergebnisse, davon sind aber nur die Ergebnisse für 2 Subskalen sicher nicht irrelevant. Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „gering“ eingestuft.

Auf der Seite der negativen Effekte liegt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für 2 Endpunkte ein größerer Schaden von Crizotinib vor. Innerhalb der gastrointestinalen Ereignisse führen die Einzelereignisse Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung zu 3 negativen Effekten des Ausmaßes „beträchtlich“ und einem negativen Effekt des Ausmaßes „gering“. In der zusammenfassenden Darstellung als gastrointestinale Ereignisse werden diese Effekte mit dem Ausmaß „beträchtlich“ bewertet. Somit ergibt sich für beide Endpunkte dieser Kategorie ein größerer Schaden von Crizotinib mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „beträchtlich“. Zudem gibt es einen Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden von Crizotinib in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, wobei das Ausmaß als „nicht quantifizierbar“ eingestuft wurde, weil selbst nach der Durchführung einer Sensitivitätsanalyse die Effektgröße nicht eingrenzbar ist.

Für eine Gesamtaussage ist der Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dem größeren Schaden von Crizotinib gegenüberzustellen. Ob der größere Schaden, der ein beträchtliches beziehungsweise nicht quantifizierbares Ausmaß erreicht, den positiven Effekt bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überwiegt, sodass man von einem geringeren Nutzen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie ausgehen müsste, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht abschließend bewertet werden. In der Gesamtbetrachtung ist der Zusatznutzen von Crizotinib für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population)**, nicht belegt.

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population)**, lagen keine Daten für einen Vergleich von Crizotinib mit BSC im Dossier vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit ist der Zusatznutzen von Crizotinib in der BSC-Population nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Anwendungssituationen von Crizotinib ergibt sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (siehe Tabelle 17) über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 17: Crizotinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens –
Zusammenfassung

Anwendungssituation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population)	Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population)	best supportive care	Zusatznutzen nicht belegt
ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: best supportive care; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom		

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für beide Populationen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

PROFILE 1007

Pfizer. A phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF-02341066 (crizotinib) vs. standard of care chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) in patients with previously treated advanced NSCLC whose tumors harbor gene rearrangements: study A8081007; top-line-summary [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. 22.05.2012 [Zugriff: 04.06.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/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 event involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus: study A8081007; clinical protocol; amendment 10 [unveröffentlicht]. 2011.

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; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2012.

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ et al. Phase III study of crizotinib vs pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive NSCLS (Profile 1007) [Präsentationsfolien]. 37th ESMO Congress; 28.09.-02.10.2012; Wien, Österreich.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib zur Behandlung des vorbehandelten anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten benennt der pU folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- für 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 unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebiets.
- Für 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 (BSC). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Damit folgt der pU bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Für die Dossierbewertung werden folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen:

- Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist: Docetaxel oder Pemetrexed (nachfolgend als Chemotherapie-Population bezeichnet)
- Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist: BSC (nachfolgend als BSC-Population bezeichnet)

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

In diesem Abschnitt werden die Ausführungen des pU zur Fragestellung zum Zusatznutzen von Crizotinib dargestellt. Der pU benennt darüber hinaus eine Fragestellung zum Nutzen von Crizotinib und begründet das mit der bedingten Zulassung des Arzneimittels. Diese Fragestellung (zum Nutzen) ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der pU benennt 2 bewertungsrelevante Fragestellungen in Übereinstimmung mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (vgl. Abschnitt 2.7.1):

1. Welcher Zusatznutzen lässt sich für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Pemetrexed / Docetaxel bei (für eine Zweitlinien-Chemotherapie infrage kommenden) Patienten mit vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC nachweisen?
2. Welcher Zusatznutzen lässt sich für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zu BSC bei Patienten mit vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC nachweisen, die aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes für eine Zweitlinien-Chemotherapie nicht infrage kommen?

Der pU weicht in den Einschlusskriterien für die Population und Vergleichstherapie von der Fragestellung, die sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, ab. Er formuliert zwar abhängig von der Patientenpopulation 2 verschiedene Fragestellungen (für die Chemotherapie-Population und die BSC-Population), benennt aber gemeinsame Einschlusskriterien für die Untersuchung beider Fragestellungen, unter anderem zur Patientenpopulation.

Der pU macht in seiner Formulierung der Population sowie der Einschlusskriterien keine Angaben zum ECOG Performance Status. Er erläutert, dass er im Gegensatz zur Vorgabe des G-BA zum ECOG Performance Status („Patienten, bei denen keine Chemotherapie mehr angezeigt ist; dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein) der Auffassung ist, dass bei Patienten mit ECOG Performance Status 2 regelhaft eine Chemotherapie angezeigt sei. Er beruft sich auf Richtlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) [7]. Dieser Argumentationsansatz ist nicht nachvollziehbar. Die Eignung für eine Behandlung mit Chemotherapie ist nach klinischen Aspekten und nach der Patientensituation zu entscheiden. Dabei ist durchaus denkbar, dass in der Patientengruppe mit ECOG Performance Status 2 eine Behandlung mit Chemotherapie gewählt wird. Insgesamt widersprechen die Ausführungen des pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einschließlich der jeweiligen Patientenpopulationen nicht.

Zusätzlich zu den Kriterien der Fragestellung erweitert der pU das Einschlusskriterium für die Population in Tabelle 4-A, indem er „Patienten mit NSCLC, *mindestens Teilpopulationen* mit ALK-positiven NSCLC“ als Patientenpopulation benennt. Crizotinib ist ausschließlich für Patienten mit ALK-positiven NSCLC zugelassen [3]. Eine generelle Erweiterung der Population ist deshalb nicht möglich. Der Begründung, dass die (bedingte) Zulassung

beziehungsweise lückenhafte Evidenz eine weiter gefasste Definition der Population ermöglichen, kann nicht gefolgt werden.

Bei der Fragestellung zur BSC-Population benennt der pU das Einschlusskriterium für den Komparator als alle Chemotherapien, sowie Studien ohne Vergleichstherapie. Der Komparator BSC wird von den Einschlusskriterien nicht erfasst. Dies begründet der pU mit der Studienlage, da es keine Studien mit Crizotinib und einem Kontrollarm mit ausschließlich supportiven Maßnahmen gebe. Dieser Begründung wird nicht gefolgt. Stattdessen zieht die Dossierbewertung die sich durch die zweckmäßige Vergleichstherapie ergebenden Fragestellungen (siehe Abschnitt 2.7.1 dieses Dokuments) heran.

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für mehrere der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Dossierbewertung wird gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven vorbehandelten NSCLC unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.
- Die Kriterien für den Studieneinschluss ergeben sich aus der in Abschnitt 2.2 beschriebenen Fragestellung (Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC; Intervention: Crizotinib; Komparator: Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten mit ECOG Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2; BSC bei Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2; Endpunkt: patientenrelevante Endpunkte; Studiendauer: keine Einschränkung)
- Die Angaben zum ECOG Performance Status der Patienten werden bei der Bewertung der eingeschlossenen Studien berücksichtigt.
- Nicht kontrollierte Studien werden nur bei Erfüllung bestimmter Kriterien berücksichtigt.
- Überprüfung von Endpunkten, die der pU als patientenrelevant einschätzt, deren Patientenrelevanz sich aber nicht unmittelbar ergibt

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

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und Nicht-RCTs. Dieser Methodik kann grundsätzlich gefolgt werden. Allerdings fehlen bei der methodischen Beschreibung in Abweichung von der Dossievorlage und in Abweichung von der tatsächlichen Bewertung des Verzerrungspotenzials in Anhang 4-G die in der Regel zu bewertenden „sonstigen Aspekte“.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zum Studiendesign, zu den Patientencharakteristika und den Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Die Beschreibung des Vorgehens zur Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1 ist unzureichend. So fehlt zum Beispiel die Benennung der Items, mit denen die Studien charakterisiert werden sollen. Der pU verweist zur Beschreibung der eingeschlossenen Studie lediglich auf den statistischen Analyseplan und den Prüfplan als Informationsquelle. Die Prüfung der Angaben und Ergebnisse der eingeschlossenen randomisierten Studien ist Gegenstand der Dossierbewertung.

Die Beschreibung der Methodik zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) hinsichtlich der Darstellung der Patientencharakteristika erscheint umfassend.

Der pU wiederholt alle Endpunkte, die er auch in Modul 4, Abschnitt 4.2.1 beschreibt. Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt er, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Den Endpunkt Gesamtüberleben schätzt der pU als patientenrelevant ein. Er führt jedoch an, dass der Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des cross-over von Patienten aus dem Komparatorarm der Studie PROFILE 1007 in den Crizotinibarm der Studie PROFILE 1005 zuungunsten von Crizotinib verzerrt sein könnte. Abschnitt 2.7.2.4.2 dieses Dokuments beschreibt die potenzielle Verzerrung dieses Endpunkts.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die objektive Ansprechrates (ORR) und damit assoziierte Endpunkte (Zeit bis zum Ansprechen des Tumors [TTR], Dauer des Ansprechens auf die Behandlung [DR] und Krankheitskontrollrate [DCR]) schätzt der pU als patientenrelevant ein. Abschnitt 2.7.2.9.4 des vorliegenden Dokuments beschreibt die Prüfung der Angaben zu diesen Endpunkten.

Zur Erhebung der Lebensqualität nennt der pU neben dem generischen EuroQol (EQ-5D) Fragebogen 3 indikationsspezifische Instrumente:

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- das lungenkrebs-spezifische Erweiterungsmodul EORTC QLQ-LC13
- visual symptom assessment questionnaire-ALK (VSAQ-ALK)

Der VSAQ-ALK ist ein Messinstrument, das auf Grundlage der in früheren Studien mit Crizotinib von Patienten berichteten visuellen Einschränkungen entwickelt wurde. Der VSAQ-ALK wurde nicht in klinischen Studien validiert. Darüber hinaus liegen im Dossier zu diesem Endpunkt keine Ergebnisse vor. Auch finden sich keine Ergebnisse zum EQ-5D.

Operationalisierungen der genannten Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2 nur vereinzelt, liegen jedoch als Teil der Ergebnisdarstellung in Modul 4 vor.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Überprüfung der Validierung der verwendeten Skalen im Rahmen der Nutzenbewertung (Abschnitt 2.7.2.4.3)
- Überprüfung der Patientenrelevanz der Endpunkte PFS und ORR (Abschnitt 2.7.2.9.4)
- Der Umgang mit den Angaben zum EQ-5D im Dossier wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine randomisierte und kontrollierte Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Eine Begründung wird hierfür nicht gegeben.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da entweder die jeweiligen Studien oder die jeweiligen Endpunkte nicht in der

Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppenanalysen zu den in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie (PROFILE 1007) standen im Dossier nicht zur Verfügung. Gemäß dem Analyseplan der Studie waren relevante Subgruppenanalysen (zum Beispiel nach Alter und Geschlecht) für relevante Endpunkte (zum Beispiel Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse) geplant; der pU beschreibt jedoch, dass diese Analysen im Dossier nicht dargestellt werden sollten, weil sie in der für das Dossier zur Verfügung gestellten „Top-Line-Summary“ nicht vorlagen.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Der pU hat eine Suche zu Crizotinib durchgeführt. Das Rechercheergebnis wurde vom pU im Hinblick auf unterschiedliche Studientypen gesichtet. Diese Recherchen werden nachfolgend getrennt kommentiert.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist nachvollziehbar und vollständig.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Crizotinib war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

In der Suchstrategie für die Datenbank MEDLINE wurde der Wirkstoffname „Crizotinib“ nur im Titel- und Abstractfeld gesucht. Hier wäre es sinnvoll gewesen, zumindest das Feld

„Substance Name“ zusätzlich mit in die Suche aufzunehmen. Weiterhin wäre es notwendig gewesen, beim Suchblock zur ALK das supplementary concept „anaplastic lymphoma kinase“ zu verwenden. Außerdem hat der pU in der Regel darauf verzichtet, die Freitextbegriffe zu trunkieren.

Studienregister

Die laut den Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCTs] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel: Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das ICTRP Search Portal ergab erhebliche Abweichungen. Die Suche des pU hat 36 Studien identifiziert. Eine Überprüfung mit der angegebenen Suchsyntax des pU ergab jedoch nur 21 Studien. Eine Erklärung hierfür wäre, dass – anders als vom pU angegeben – die Suche in allen Feldern des Studienregisters durchgeführt wurde. Dokumentiert ist jedoch eine Suche ausschließlich im Titelfeld.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Die oben beschriebenen Mängel der Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich nicht vollständig ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal sowie in dem von Pfizer durchgeführt. Weiterhin wurde mittels einer einfachen Booleschen Suche in PubMed die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Crizotinib identifiziert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studien zu Non-RCTs und weiteren Untersuchungen

Der pU hat eine gemeinsame Suche nach RCTs, nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie nicht vergleichenden Studien und Fallserien zu Crizotinib durchgeführt. Die unter „Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ dargestellten Mängel treffen somit auch auf die nachfolgenden Bereiche zu.

Non-RCTs

Bibliografische Literaturrecherche

Es ergab sich folgender weiterer Mangel für die bibliografische Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien. Im Flowchart (Modul 4, Seite 133) werden 13 im Volltext ausgeschlossene Referenzen dargestellt. Im Anhang 4-C (Modul 4, Seite 280) finden

sich jedoch nur 11 Referenzen. Außerdem stimmen die Ausschlusskriterien im Flowchart nicht mit denen in Anhang C überein.

Studienregister

Es ergaben sich keine weiteren Mängel.

Weitere Untersuchungen

Bibliografische Literaturrecherche

Es ergaben sich folgende weitere Mängel für die bibliografische Literaturrecherche nach nicht vergleichenden Studien und Fallserien. Im Flowchart (Modul 4, Seite 162) werden 13 im Volltext ausgeschlossene Referenzen dargestellt. In Anhang 4-C (Modul 4, Seite 280) finden sich jedoch noch 11 Referenzen. Außerdem stimmen die Ausschlusskriterien im Flowchart nicht mit denen in Anhang C überein.

Weiterhin identifizierte die bibliografische Recherche des pU nur 1 Studie mit 2 Publikationen (Modul 4, S. 162). Im Studienpool (Modul 4, S. 164) werden jedoch 2 Studien mit insgesamt 9 Publikationen gelistet. Eine Überprüfung zeigte, dass 8 von diesen 9 Publikationen durch die Suchstrategie des pU hätten gefunden werden können. Bei der nicht gefundenen Referenz kommt die Begrifflichkeit „Lungenkarzinom“ nicht vor, sondern nur „anaplastic lymphoma kinase“. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Suchstrategie nicht ausreichend sensitiv ist.

Studienregister

Es ergaben sich keine weiteren Mängel.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Da eine direktvergleichende Studie für die Chemotherapie-Population vorliegt, wurde die Vollständigkeit des Studienpools für die nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie nicht vergleichenden Studien und Fallserien nicht weiter überprüft, weil auch diese Studien Evidenz für die Chemotherapie-Population enthalten. Studien für die BSC-Population wurden nicht vorgelegt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1.4, 4.3.2.2.1.4.1 und 4.3.2.3.1.4) des Dossiers.

Der pU schließt folgende Studien in seine Bewertung ein:

- die Studie PROFILE 1007 als randomisierte kontrollierte Studie (RCT)

- 2 nicht randomisierte retrospektive vergleichende Studien (Shaw 2011 [8], Weickhardt 2012 [9])
- 2 nicht vergleichende Studien (PROFILE 1001 [10], PROFILE 1005 [11])

In die RCT PROFILE 1007 sind 347 ALK-positive Patienten mit vorbehandelten fortgeschrittenen NSCLC eingeschlossen, für die eine Chemotherapie (Chemotherapie-Population) angezeigt ist. Die Patienten wurden randomisiert zu Crizotinib oder zu einer Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel). Die Studie PROFILE 1007 wird zur Beantwortung der Frage nach dem Zusatznutzen einer Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Pemetrexed / Docetaxel in der Chemotherapie-Population in der Dossierbewertung berücksichtigt.

In der nicht randomisierten vergleichenden Studie Shaw 2011 wurden die Daten von 82 ALK-positiven Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen NSCLC aus der PROFILE 1001 Studie mit den Daten einer Vergleichsgruppe aus 36 ALK-positiven und 320 ALK-negativen Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenen NSCLC retrospektiv verglichen. In der Studie Weickhardt 2012 wurden die Testosteronwerte von 19 ALK-positiven Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen NSCLC aus der PROFILE 1001-Studie mit den Testosteronwerten einer Vergleichsgruppe aus 2 ALK-positiven und 17 ALK-negativen Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen NSCLC retrospektiv verglichen.

In die einarmige Studie PROFILE 1001 wurden 125 und in die einarmige Studie PROFILE 1005 261 Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven NSCLC eingeschlossen. Die Patienten wurden mit Crizotinib behandelt.

Ob die 2 nicht randomisierten, retrospektiv vergleichenden Studien sowie die beiden nicht vergleichenden Studien Informationen für die Dossierbewertung liefern können, muss näher geprüft werden.

Vergleich der Populationen der Zulassungsstudien

Um den möglichen Beitrag der Informationen aus den nicht vergleichenden Studien einschätzen zu können, war zunächst zu klären, zur Beantwortung welcher Fragestellung die Studien dienen können. Dazu wurden die Studienpopulationen der Studien geprüft.

Tabelle 18: Vergleich der Studienpopulationen der RCT und der nicht-vergleichenden Studien mit Crizotinib

Studie	PROFILE 1007		PROFILE 1001	PROFILE 1005
	Gruppe	Crizotinib	Chemotherapie	Crizotinib
N	173	174	125	262
Charakteristika				
ECOG Performance Status n (%)				
0 oder 1	156 (90,2)	160 (92)	109 (87,2)	214 (82)
2	16 (9,2)	14 (8,0)	15 (12)	43 (16,5)
3	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	4 (1,5)
NSCLC n (%)				
lokal fortgeschritten	7 (4)	16 (9,2)	7 (5,6)	21 (8,0)
metastasiert	165 (95,4)	158 (90,8)	118 (94,4)	240 (92)
Anzahl der Vorbehandlungen n (%)				
1	k. A.	k. A.	47 (37,6)	27 (10,3)
2 bis 3	k. A.	k. A.	50 (40)	165 (63,2)
4 und mehr	k. A.	k. A.	28 (22,4)	69 (26,4)
Art der Vorbehandlungen n (%)				
platinbasierte Chemotherapie	k. A.	k. A.	111 (88,8)	240 (92)
andere Chemotherapie	k. A.	k. A.	120 (96,0)	259 (99,2)
Operation	k. A.	k. A.	125 (100)	251 (96,2)
Radiotherapie	k. A.	k. A.	74 (59,2)	153 (58,6)
EGFR-TKI	20 (11,6)	21 (12,1)	64 (51,2)	140 (53,6)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR-TKI: Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosin Kinase Inhibitor; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie				

Im ECOG Performance Status und in dem Vorliegen einer Metastasierung sind die Populationen aller Studien vergleichbar. Für die Population der Studie PROFILE 1007 liegen mit Ausnahme der EGFR-TKI-Vorbehandlung keine Angaben zur Vorbehandlung vor. Die Populationen der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 sind zu einem großen Teil mit verschiedenen Chemotherapien sowie mit Operation und Radiotherapie vorbehandelt.

Trotz der unterschiedlichen Vorbehandlung können die in Modul 4 dargestellten Studienpopulationen der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 als grundsätzlich mit Chemotherapie behandelbar angesehen werden. Im Sinne der für die Dossierbewertung relevanten Fragestellungen wären die Studien für die Chemotherapie-Population heranziehbar. Da jedoch für die Chemotherapie-Population eine RCT vorliegt, liefern die Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 keine Informationen, welche über die der kontrollierten randomisierten Studie (PROFILE 1007) hinausgehen. Die Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 werden deshalb nicht für die Bewertung herangezogen.

In den Studien Shaw 2011 und Weickhardt 2012 wurden die Daten mit Crizotinib behandelte ALK-positiver Patienten aus der PROFILE 1001-Studie retrospektiv mit den Daten anderer ALK-positiver und ALK-negativer Patienten verglichen. Dabei handelte es sich um Patienten, die ebenfalls an einigen der an der PROFILE 1001 beteiligten Studienzentren behandelt wurden. Diese Patienten erhielten andere systemische antineoplastische Therapien. Wie oben schon ausgeführt, wäre die Studienpopulation der PROFILE 1001-Studie für die Chemotherapie-Population heranziehbar. Da jedoch für die Chemotherapie-Population eine RCT vorliegt, liefern die Studien Shaw 2011 und Weickhardt 2012 keine Informationen, welche über die der kontrollierten randomisierten Studie (PROFILE 1007) hinausgehen. Die Studien Shaw 2011 und Weickhardt 2012 werden deshalb nicht für die Bewertung herangezogen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

- Zur Beantwortung der Fragestellung zur Chemotherapie-Population geht die direkt vergleichende Studie PROFILE 1007 in die Bewertung des Zusatznutzens ein.
- Die vom pU dargestellten Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie aus den weiteren Untersuchungen werden für diese Dossierbewertung nicht herangezogen.
- Zur Beantwortung der Fragestellung zur BSC-Population legt der pU keine Studie vor.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Der pU bezeichnet PROFILE 1007 als laufende Studie und gibt das geplante Studienende mit März 2013 an. Die Rekrutierung von Patienten ist seit Februar 2012 abgeschlossen. Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf einem Datenschnitt vom 30.03.2012. Zu diesem Zeitpunkt war die geplante Zahl von Ereignissen für den primären Endpunkt der Studie (progressionsfreies Überleben [PFS]) erreicht und es wurde die finale Analyse für das PFS durchgeführt. Die Beobachtung der Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben dauert an, eine Analyse des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der finalen Auswertung des PFS war aber im statistischen Analyseplan vorgesehen.

Der pU weist darauf hin, dass im Dossier nicht zu allen im statistischen Analyseplan beschriebenen Endpunkten und geplanten Auswertungen Ergebnisse berichtet sind. Der pU reicht keinen Studienbericht ein. Er präsentiert als Quelle für die Angaben in Modul 4 die Ergebnisse in Form eines zusammenfassenden Dokuments [12]. Zudem enthält eine beigelegte Präsentation Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen.

Im Dossier ist die Studiendauer mit ca. 42 Monaten angegeben. Da die Rekrutierung für die Studie im Februar 2010 begann und das Studienende für März 2013 geplant ist, bleibt unklar, auf welcher Grundlage die Angabe 42 Monate beruht.

Die Behandlungsdauer in den Behandlungsgruppen geht nicht eindeutig aus dem Dossier hervor. Die Behandlungen seien im Rahmen der Studie durchgeführt worden bis

- zur Progression nach Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) bei gleichzeitigem Ermessen des Prüfarztes, dass kein klinischer Nutzen zu erwarten ist,
- eine nicht akzeptable Toxizität auftrat,
- eine Behandlungspause von mehr als 6 Wochen erfolgte oder bis
- zur Verschlechterung der allgemeinen Krankheitssymptomatik.

Der pU macht in Modul 4 jedoch keine Angaben zu den tatsächlichen Behandlungsdauern der eingeschlossenen Patienten. Insgesamt bleibt die Behandlungsdauer unklar.

Der pU macht mit Ausnahme der Vorbehandlung mit EGFR-TKI in Modul 4 keine Angaben zur Vorbehandlung der Patienten. Die Vorbehandlung der Patienten, die in der Studie in fortgeschrittener Therapielinie behandelt werden, bleibt deshalb unklar.

Histologisch hatten mehr als 90 % der eingeschlossenen Patienten der PROFILE 1007 Studie ein Adenokarzinom. Es gibt Hinweise auf einen geringeren Nutzen von Crizotinib bei Patienten mit nicht adenokarzinomatöser Histologie [4]; das erscheint bei dem gegebenen Zulassungsstatus aber von untergeordneter Bedeutung. Crizotinib ist zugelassen für Patienten mit ALK-positiven NSCLC. Der pU gibt in Modul 3 an, dass ALK-positive NSCLC in 95 % der Fälle die Histologie eines Adenokarzinoms aufweisen. Darüber hinaus ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed nur für NSCLC mit überwiegend nicht plattenepithelialer Histologie zugelassen [13].

Der pU benennt in Abschnitt 4.3.1.2.1 von Modul 4 die primären und sekundären Endpunkte der Studie. Diese Angaben werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 diskutiert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Studie PROFILE 1007 ist aus verschiedenen, oben genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet. Wesentliche Bedeutung für das Verzerrungspotenzial hat der fehlende Studienbericht und die möglicherweise selektiv berichteten Ergebnisse im zusammenfassenden Dokument (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.3.1 bis

4.3.1.3.3, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie / den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie PROFILE 1007 als niedrig. Dieser Bewertung kann nicht gefolgt werden. Entgegen der Bewertung des pU wird die Studie PROFILE 1007 als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da einerseits die fehlende Verblindung grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial impliziert und andererseits der hohe Anteil (62 %) von Patienten mit einem Therapiewechsel (cross-over) von der Kontroll- zur Crizotinibbehandlung einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten Endpunkte haben kann. Die Crizotinibbehandlung nach cross-over aus dem Chemotherapiearm ist im Rahmen der Studie PROFILE 1005 erfolgt. Weil die ursprünglich zugewiesene Therapie nicht beibehalten wird, ist ein verzerrender Einfluss auf den Effektschätzer denkbar. Verzerrungen können sowohl dann auftreten, wenn die Beobachtungen für die entsprechenden Patienten in die Auswertung eingehen, als auch dann, wenn diese vor dem Auswertungszeitpunkt zensiert werden. Beide Fälle treten in der Studie PROFILE 1007 ein. So flossen nach einem cross-over von der Chemotherapie zu einer Crizotinibbehandlung (durchgeführt in der Studie PROFILE 1005) Informationen zum Gesamtüberleben in die Auswertung der Studie PROFILE 1007 ein. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde nur der Zeitraum bis zum Therapiewechsel des Patienten berücksichtigt. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde der Zeitraum auf 28 Tage bis nach Therapiewechsel erweitert. Zusätzlich kann wegen der unvollständigen Auswahl berichteter Endpunkte im zusammenfassenden Dokument [12] auch eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

Die Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse werden vom pU als potenziell hoch verzerrt bewertet. Dieser Einschätzung kann im Wesentlichen gefolgt werden. Insbesondere relevant ist hier der vom pU ebenfalls aufgeführte Wechsel eines hohen Patientenanteils von der Kontrollgruppe in die Crizotinibgruppe.

Die Endpunkte Zeit bis zur Symptomverschlechterung (TTD) und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden vom pU als niedrig verzerrt bewertet. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden. Die fehlende Verblindung, die bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial zur Folge hat, kann sich insbesondere bei subjektiv erhobenen Endpunkten wie diesen, die vom Patienten selbst berichtet werden, verzerrend auswirken. Ähnlich wie bei der Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben ist jedoch auch bei der Zeit bis zur Symptomverschlechterung ein verzerrender Einfluss durch die hohe Anzahl von Patienten denkbar, die wegen eines Therapiewechsels aus der Kontrollgruppe ausscheiden. Dieser Sachverhalt kann sich ebenfalls verzerrend auf die Schätzung der Lebensqualität auswirken. Hier bleibt unklar, ob die für die geplante Auswertung durch ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen nötige Annahme, dass fehlende Werte nach dem Mechanismus „missing at random“ auftreten, gültig ist. Weiterhin ist es möglich, dass die

Berichterstattung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergebnisgesteuert erfolgte, da nur ein Teil der geplanten Auswertungen präsentiert wurde [12]. Da die weiteren vom pU betrachteten Endpunkte PFS, ORR und TTD nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Da die weiteren vom pU betrachteten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt für diese ebenfalls keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Ergebnisse der Studie PROFILE 1007 sind auf Studienebene potenziell hoch verzerrt. Für alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte dieser Studie ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1, 2.7.2.2 und 2.7.2.4.1 bereits erläutert, wurden Endpunkte, Messinstrumente und Analysen, die im Dossier beschrieben werden, bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Dossierbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Nutzenendpunkte

- progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen
- objektive Ansprechrates und assoziierte Endpunkte: nicht eingeschlossen

Dem pU wird in der Einschätzung nicht gefolgt, dass das PFS und die ORR in der im Dossier verwendeten Operationalisierung patientenrelevante Endpunkte sind (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Zu den assoziierten Endpunkten TTR, DR und DCR legt der pU in Modul 4 keine Ergebnisse vor.

- Gesamtüberleben: eingeschlossen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen

Im Dossier wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl die Erhebung mittels generischer als auch mittels krankheitsspezifischer Instrumente berichtet.

Als generisches Instrument wurde der EQ-5D verwendet. Der pU stellt jedoch für diesen Fragebogen keine Ergebnisse dar. Er begründet das Fehlen der Ergebnisse nicht. Das Instrument ist grundsätzlich valide und die Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung relevant.

Als krankheitsspezifisches Instrument wurde der EORTC QLQ-C30 verwendet. Er besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) [14]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet den Fragebogen vollständig unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt; vielmehr werden die Ergebnisse zu Symptomen unter Morbidität gefasst.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet. Das Instrument bildet die Symptome Atemnot, Schmerz, Husten, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall und Bluthusten ab. Der pU ordnet auch diesen Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. In der Dossierbewertung werden dagegen auch diese Ergebnisse zu lungenkrebs-spezifischen Symptomen als Ausprägung von Morbidität betrachtet.

Beide Instrumente sind validiert [15-18].

Zur Auswertung werden für beide Messinstrumente die erhobenen rohen Messwerte durch eine lineare Transformation in Skalen mit Werten von 0 bis 100 überführt. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [14].

Der pU interpretiert eine individuelle Änderung von 10 Punkten oder mehr auf den Skalen als klinisch relevant. Die minimal important difference (MID) für den EORTC QLQ-C30 beträgt 10 Punkte innerhalb einer Skala. Dies ist gleichbedeutend mit einer geringen Änderung [18]. Dem Einsatz des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 im Rahmen der Nutzenbewertung inklusive der Verwendung der validierten MID wird gefolgt.

Die krankheitsspezifischen Instrumente sind relevant für die Dossierbewertung. Der pU berichtet jedoch nur eine Auswahl der erhobenen Skalen. Er begründet diese Auswahl nicht.

Außerdem ist unklar, welche Analysepopulation für die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Symptomen verwendet wurde. Der pU benennt zunächst die Full-Analysis-Population (Crizotinib n = 174, Chemotherapie n = 174), später jedoch auch die

PRO-Evaluable-Population (Crizotinib n = 162, Chemotherapie n = 151) als Analysepopulation für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Symptome. Die Diskrepanz lässt sich anhand der vorgelegten Unterlagen nicht klären.

Der pU berichtet Ergebnisse lediglich für die Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30. Dabei stellt er ausschließlich den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die mittleren Änderungen (und 95 %-Konfidenzintervalle [KI]) dar, die sich aus dem Vergleich der Werte zu Studienende zum Ausgangswert ergeben. Entgegen der Dossievorlage finden sich keine dem Endpunkt entsprechenden Kennzahlen pro Behandlungsgruppe wie Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung. Das Ausgangsniveau und die Änderungen der Endpunkte im Verlauf der Behandlung sind deswegen nicht bekannt. Somit ist unter anderem die Schwere der krankheitsbedingten Belastungen nicht interpretierbar.

Neben der im Dossier gezeigten Auswertung war gemäß Studienprotokoll und Analyseplan eine Vielzahl weiterer Auswertungen der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Symptomen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 geplant. Der pU legt diese Auswertungen nicht vor und begründet seine Auswahl nicht.

Da im Dossier keine Responderanalysen zur Verfügung gestellt wurden, zieht die Dossierbewertung für den QLQ-C30 die mittleren Änderungen der absoluten Scores als standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) heran, um die Relevanz der Effekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beurteilen.

Morbidität

- Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 (siehe oben unter gesundheitsbezogener Lebensqualität): eingeschlossen

Zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 enthält das Dossier keine auswertbaren Ergebnisse. Lediglich findet sich die Aussage über einen statistisch signifikanten Effekt mittels p-Wert zu einer Reihe von Symptomen: Husten, Atemnot, Müdigkeit, Haarausfall, Schlafstörungen und Schmerzen. Sowohl die Begründung für die beschränkte Ergebnispräsentation (Ergebnisse lagen noch nicht vor bei gleichzeitiger Verfügbarkeit eines p-Werts) als auch die Zuordnung zu einem der beiden Instrumente ist nicht nachvollziehbar.

- „Zeit bis zur Verschlechterung“ (TTD): nicht eingeschlossen

Die TTD stellt eine Auswertung der Daten zur Symptomatik dar. Sie soll die Zeit von der Ausgangserhebung bis zur Verschlechterung der Symptome Schmerz, Husten und Atemnot abbilden. Der pU gibt im Dossier an, dass die TTD auf Basis von Skalen aus den Messinstrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 operationalisiert wurde. Als Responsekriterium wurde dabei eine Verschlechterung des einzelnen Symptoms um 10

Punkte definiert. Der pU begründet die Auswahl der Symptome für diesen zusammengesetzten Endpunkt nicht. Es bleibt zum Beispiel unklar, warum nicht alle Symptome des QLQ-LC13 in den Endpunkt eingeflossen sind. Wie bei den Messungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, enthält das Dossier auch zur TTD nur eine der geplanten Auswertungen und keine Angaben zu Ausgangswerten. Darüber hinaus fehlen Angaben zu den Ergebnissen der einzelnen Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts, ohne die eine ausreichend sichere Interpretation des Endpunkts nicht möglich ist.

Grundsätzlich ist die Messung der Symptomatik über vorab geplante Kriterien zur Erhebung einer spürbaren Änderung für die Dossierbewertung relevant. Bei den vorliegenden Angaben ist jedoch unklar, welche Skalen aus den Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 in die TTD eingegangen sind. Da die Fragebögen überlappende Abfragen zu Schmerz und Atemnot enthalten, die darüber hinaus mit unterschiedlich vielen Items abgedeckt werden, bleibt unklar, wann ein Patient als Responder eingestuft wurde. Insgesamt sind die Ergebnisse nicht interpretierbar. Die Unklarheit lässt sich anhand der vorliegenden Informationen im Dossier nicht auflösen. Somit kann die TTD nicht in der Dossierbewertung berücksichtigt werden.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen liefert der pU die folgenden Operationalisierungen:

- Gesamtrate UEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4): eingeschlossen
- schwere UEs, die zum Tod führen (CTCAE-Grad 5): eingeschlossen
- SUEs: eingeschlossen
- Therapieabbruch aufgrund von UEs: eingeschlossen
- behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse: nicht eingeschlossen
- behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad 3 oder höher: nicht eingeschlossen
- behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: nicht eingeschlossen

Die Einschätzung, ob ein UE behandlungsbedingt ist oder nicht, ist mit einer hohen Unsicherheit behaftet. In der Dossierbewertung werden deshalb alle UEs betrachtet.

- hepatische Ereignisse, Transaminasenanstieg: nicht eingeschlossen

Die Patientenrelevanz der Operationalisierung dieses Endpunkts ist unklar und wird vom pU nicht begründet.

Des Weiteren sind häufige UEs in Abschnitt 4.3.1.3.4 berichtet. Nach Abgleich mit den Fachinformationen von Crizotinib [3], Docetaxel [19] und Pemetrexed [13] (Warnhinweise

beziehungsweise besonders hervorgehobene Risiken der genannten Substanzen) werden folgende UEs in der Dossierbewertung berücksichtigt:

- Sehstörungen (Fachinformation Crizotinib [3])

Der pU fasst unter dem Begriff Sehstörungen folgende MedDRA preferred terms zusammen: Chromatopsie, Doppeltsehen, Farbsäume, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, visuelles Leuchten, Gesichtsfelddefekt, Sehverschlechterung und Mouches volantes.

- Diarrhö (Fachinformation Crizotinib [3], Docetaxel [19], Pemetrexed [13])
- Übelkeit (Fachinformation Crizotinib [3], Docetaxel [19], Pemetrexed [13])
- Erbrechen (Fachinformation Crizotinib [3], Docetaxel [19], Pemetrexed [13])
- Verstopfung (Fachinformation Crizotinib [3])

Die gastrointestinalen UEs sind in der Studie als Einzelereignisse über die jeweiligen MedDRA preferred terms erfasst. Sie werden für die Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen in der Dossierbewertung als Komplex gastrointestinale Ereignisse dargestellt (Abschnitt 2.5.2).

Zusätzliche in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte

Nebenwirkungen

Unter Berücksichtigung der Fachinformationen zu den in der Studie verwendeten Therapien wurde eine weitere Nebenwirkung als relevant eingestuft:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Fachinformation Docetaxel [19] und Pemetrexed [13])

Zur Erfassung von Hautereignissen enthält das Dossier ausschließlich das Ereignis Ausschlag. Um „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ abzubilden, ist diese Operationalisierung jedoch nicht geeignet.

Kommentar zu den vorgelegten Ergebnissen zu SUEs sowie zu UEs, die zum Tod führen (CTCAE-Grad 5)

In den vom pU vorgelegten Auswertungen sind SUEs sowie UEs, die zum Tod führten, in der Crizotinibgruppe häufiger als in der Chemotherapiegruppe. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant. Der pU argumentiert, dass durch die längere Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Crizotinibgruppe das Ergebnis zuungunsten von Crizotinib verzerrt sei. Er gibt dabei die mediane Behandlungsdauer mit Crizotinib mit 7,7 Monaten, die mit Chemotherapie mit 3 Monaten an.

Außerdem weist der pU darauf hin, dass die Möglichkeiten der Weiterbehandlung nach Progression in den beiden Studienarmen der Studie PROFILE 1007 unterschiedlich waren.

Nach einer Progression der Erkrankung in der Crizotinibgruppe konnten die Patienten in der Studie mit Crizotinib weiterbehandelt werden. Die unter dieser Weiterbehandlung auftretenden UEs gingen in die Auswertung der Studie PROFILE 1007 ein. Nach einer Progression in der Chemotherapiegruppe konnten die Patienten in den Crizotinibarm der Studie PROFILE 1005 wechseln. Die UEs (mit Ausnahme der SUEs und der UEs CTCAE-Grad 5) dieser Patienten wurden in der Studie PROFILE 1005 ausgewertet, gingen also nicht in die Auswertung von PROFILE 1007 ein. SUEs und UEs mit CTCAE-Grad 5 wurden in der Auswertung der Studie PROFILE 1007 berücksichtigt, wenn sie innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Chemotherapie auftraten. Gleichzeitig war im Protokoll definiert, dass für Patienten, die während der Studie beziehungsweise der Nachbeobachtung für UEs (28 Tage) an der Krebserkrankung verstarben (UE Krankheitsprogression), ein SUE sowie ein UE mit CTCAE-Grad 5 (UEs, die zum Tod führen) dokumentiert werden sollten.

Durch diese Art der Studienplanung enthält die Auswertung der UEs auch Fälle von Tod durch die Krebserkrankung (als SUEs und UEs CTCAE-Grad 5). Darüber hinaus kann dem pU dahingehend gefolgt werden, dass die Auswertung der UEs insgesamt durch die längere Beobachtungszeit und die unterschiedliche Berücksichtigung von UEs, die in den beiden Behandlungsarmen auftraten, potenziell verzerrt ist.

Der pU liefert keine Auswertungen, die erlauben, die das Ausmaß der möglichen Verzerrung einzuschätzen beziehungsweise das Ergebnis für die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer zu adjustieren. Es bleibt zum Beispiel unklar, wann die UEs auftraten oder wie viele UEs bei Patienten, die trotz Progression mit Crizotinib weiterbehandelt wurden, dokumentiert wurden. Der pU macht auch keine Angaben zur UEs mit Todesfolge, die bei Patienten in der Studie PROFILE 1005 nach der Nachbeobachtung von 28 Tagen nach Abschluss der Studie PROFILE 1007 auftraten.

Der pU führt keine Sensitivitätsanalysen durch, um den Einfluss der unterschiedlichen Beobachtungsdauer und der Art der Dokumentation von UEs in der Studie abzuschätzen. Er beschreibt lediglich, dass in der Crizotinibgruppe 13 Fälle von Tod nach Krankheitsprogression und in der Chemotherapiegruppe 3 Fälle von Tod nach Krankheitsprogression in die Auswertung der SUEs und der UEs mit CTCAE-Grad 5 eingehen.

Tabelle 19 zeigt Sensitivitätsanalysen, die versuchen, den Einfluss der möglichen Verzerrung der Ergebnisse zu SUEs und UEs, die zum Tode führen, durch die Fälle von Tod nach Krankheitsprogression zu beschreiben. Weitergehende Analysen sind auf Basis der Angaben im Dossier nicht möglich.

Tabelle 19: Sensitivitätsanalysen SUEs und UEs, die zum Tod führen

Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Gesamt	172	64 (37,2)	171	40 (23,4)	1,59 [1,14; 2,22]; p = 0,005
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Patienten, die ein SUE wegen Progress hatten^c)</i>					
Gesamt	172	51 (29,7)	171	37 (21,6)	1,37 [0,95; 1,98]; p = 0,093
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE 3 und 4)					
Gesamt	172	76 (44,2)	171	72 (42,1)	1,05 [0,82; 1,34]; p = 0,761
Schwere unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (CTCAE 5)					
Gesamt	172	25 (14,5)	171	7 (4,1)	3,55 [1,58; 7,99]; p < 0,001
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (CTCAE 5, ohne Tod nach Progress)</i>					
Gesamt	172	12 (7,0)	171	4 (2,3)	2,98 [0,98; 9,07]; p = 0,043 ^d
a: Eigene Berechnungen (asymptotisch).					
b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
c: Doppelnennungen mit anderen SUE möglich, d.h. Anzahl der Patienten mit SUE kann max der Anzahl der Patienten mit SUE gesamt betragen					
d: Eigene Berechnung, asymptotisch; Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					

Die Auswertung der SUEs zeigt eine statistisch signifikant höhere Rate von SUEs unter Crizotinib als unter Chemotherapie. Eine Sensitivitätsanalyse, die Patienten, für die wegen Tod nach Krankheitsprogression ein SUE dokumentiert wurde, aus der Crizotinibgruppe (13 Patienten) und aus der Chemotherapiegruppe (3 Patienten) herausnahm, war nicht mehr statistisch signifikant. Da dem Dossier nicht entnommen werden kann, wie viele dieser Patienten zusätzlich zum Krankheitsprogress ein anderes SUE hatten, bleibt unklar, wie valide diese Auswertung ist. Der Effekt bezüglich der SUEs kann deshalb in seinem Ausmaß nicht abschließend eingeschätzt werden. In der Gesamtschau wird aus den Daten zu SUE ein größerer Schaden von Crizotinib abgeleitet, dessen Ausmaß nicht quantifiziert werden kann (siehe Abschnitt 2.5).

Auch die schweren UE, die zum Tod führten, waren unter Crizotinib statistisch signifikant häufiger als unter Chemotherapie. Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Patienten, die nach Krankheitsprogression verstarben, blieb statistisch signifikant. Da die Patienten mit UEs, die zum Tod führten, vollständig in der Auswertung des Gesamtüberlebens enthalten sind, wird dieser Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt.

Schwere UEs mit CTCAE-Grad 3 und 4 traten nicht unterschiedlich häufig in den beiden Behandlungsgruppen auf.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU präsentiert für die Endpunkte PFS und ORR Ergebnisse getrennt für die Komparatoren Docetaxel und Pemetrexed. Die Endpunkte PFS und ORR sind nicht in die Dossierbewertung eingeschlossen, deswegen werden diese Analysen hier nicht weiter kommentiert (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

Der pU liefert keine Subgruppenanalysen zu Geschlecht und Alter.

Aus den bisher vorliegenden Daten zu Crizotinib ergaben sich Hinweise auf einen größeren Nutzen von Crizotinib bei Asiaten im Vergleich zu Nichtasiaten [4]. Fast 45 % der eingeschlossenen Patienten der PROFILE 1007 Studie sind Asiaten. Ob die Ethnie ein relevanter Modifikator für den Behandlungseffekt in der Studie PROFILE 1007 ist, bleibt unklar, da im Dossier keine entsprechenden Analysen vorliegen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte sowie der verwendeten Messinstrumente erbrachte sowohl die Auswahl einiger vom pU präsentierter Endpunkte als auch einen zusätzlichen Endpunkt für die Nutzenbewertung. Insgesamt werden folgende Endpunkte bei der Nutzenbewertung herangezogen:
 - Mortalität (Gesamtüberleben)
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches und krankheitsspezifisches Instrument)
 - Morbidität: Symptome
 - Nebenwirkungen
 - Gesamtrate UEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)
 - schwere UEs, die zum Tod führen (CTCAE-Grad 5)
 - SUEs
 - Therapieabbruch aufgrund von UEs
 - Sehstörungen
 - Diarrhö
 - Übelkeit
 - Erbrechen
 - Verstopfung

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten PFS und ORR werden aufgrund der Operationalisierungen der Endpunkte nicht für die Dossierbewertung berücksichtigt.

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

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

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

Die Angaben zu den nicht randomisierten vergleichenden Studien befinden sich in Abschnitt 4.3.2.2 des Dossiers.

Die vom pU eingeschlossenen Studien sind bei der Bewertung des Studienpools in Abschnitt 2.7.2.3.2 der Dossierbewertung berücksichtigt. Da die Arbeiten Shaw 2011 [8] und Weickhardt 2012 [9] allenfalls für die Fragestellung der Chemotherapie-Population herangezogen werden können, hierzu jedoch eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, gehen sie nicht in den Studienpool der Dossierbewertung ein (Abschnitt 2.7.2.3.2 der Dossierbewertung enthält hierzu eine detaillierte Erläuterung).

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die Angaben zu weiteren Untersuchungen befinden sich in Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers. Bei den weiteren Untersuchungen handelt es sich um die nicht vergleichenden Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005. Da sie allenfalls für die Fragestellung der Chemotherapie-Population herangezogen werden können, hierzu jedoch eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, gehen sie nicht in den Studienpool der Dossierbewertung ein (Abschnitt 2.7.2.3.2 der Dossierbewertung enthält hierzu eine detaillierte Erläuterung).

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [20].

Bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise bezieht sich der pU zunächst auf die Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005. Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind jedoch nicht relevant, da sie nicht für diese Dossierbewertung herangezogen werden.

Zur Bewertung des Zusatznutzens für die Chemotherapie-Population liegt eine RCT, die Studie PROFILE 1007, vor.

Der pU schätzt die Aussagekraft der Studie PROFILE 1007 als hoch ein. Das Verzerrungspotenzial der dargestellten Endpunkte sei aufgrund des verblindeten, unabhängigen radiologischen Reviews als niedrig einzuschätzen. Er definiert keine Kategorie für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt).

Die RCT PROFILE 1007 stuft der pU in die Evidenzstufe 1 b gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [1] ein. Dieser Einschätzung kann gefolgt werden.

Diese Studie erfüllt jedoch nicht die Anforderungen, die an die Ableitung eines Hinweises aus einer einzelnen Studie gestellt werden (vergleiche hierzu auch Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [20]). Da die Studie als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt wird kann maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene seitens des Instituts ist den Abschnitten 2.3.2 und 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung der Chemotherapie-Population wird die PROFILE 1007 Studie herangezogen. Da die Studie als potenziell hoch verzerrt eingestuft wird, kann maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.
- Für die BSC-Population ist keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise möglich, da keine Nachweise vorgelegt wurden.

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

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

Die Angaben des pU basieren auf den nicht randomisierten retrospektiven vergleichenden Arbeiten Shaw 2011 [8] und Weickhardt 2012 [9], auf weiteren Untersuchungen (PROFILE 1001 [10], PROFILE 1005 [11]) und der RCT PROFILE 1007 [12]. Der pU beansprucht sowohl für die Chemotherapie-Population als auch für die BSC-Population einen erheblichen Zusatznutzen.

Über die weiteren Untersuchungen und unter Berücksichtigung der Arbeiten Shaw 2011 [8] und Weickhardt 2012 [9] werden Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Dabei spezifiziert und begründet der pU nicht, für welche der beiden Patientenpopulationen diese Aussage gelten soll. In Zusammenschau mit der RCT leitet der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab, dessen Ausmaß er als erheblich einschätzt.

Begründet werden diese Einschätzungen zunächst, indem die Dauer des PFS und des Gesamtüberlebens der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 in den Kontext einer Leitlinie gesetzt wird. Für das Gesamtüberleben werden folgende Eckdaten zitiert: 6 Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,5 % und 84,6 %, 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72,3 % und 61,6 % (Studien PROFILE 1001, PROFILE 1005). Dem wurde eine in einer Leitlinie zitierte mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV von 8 bis 12 Monaten, gerechnet ab der Erstlinientherapie, gegenübergestellt [21]. Die Argumentation des pU ist nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen von Crizotinib zu begründen. Das Vorgehen des pU stellt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich dar und ist damit nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu machen.

Zusätzlich wird ein sogenannter historischer Vergleich über die Arbeit von Shaw angeführt, die jedoch aufgrund ihrer Methodik (retrospektive Analyse) nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft hat. Da keine Randomisierung erfolgen konnte, bleibt die Aussagesicherheit von Effekten unklar. Die Arbeit bezieht sich auf die Studie PROFILE 1001 und somit auf ein Patientenkollektiv, für das eine Chemotherapie infrage kommt. Für die Fragestellung zur Chemotherapie-Population liegt eine RCT vor, die zur Beantwortung herangezogen wird (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2 zum Studienpool). Dem Vorgehen des pU zur Ableitung seiner Aussage zum Zusatznutzen auf der Basis weiterer Unterlagen wird nicht gefolgt.

Auf der Grundlage der randomisierten Studie PROFILE 1007 leitet der pU das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizotinib als „erheblich“ ab. Er zitiert den Methodenvorschlag des IQWiG für die Endpunktkategorie Morbidität, „langfristige Freiheit beziehungsweise weitgehende Vermeidung“ schwerwiegender Symptome; als Schwellenwert hierfür wird vom IQWiG die obere Grenze des 95 %-KI in Höhe von 0,75 ($RR_1 = 0,17$) bei einem Risiko von 5% oder mehr für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen definiert [6]. Der pU beansprucht den so definierten erheblichen Zusatznutzen über den Effekt auf das PFS, der in der Studie PROFILE 1007 beobachtet wurde. Der durch das Hazard Ratio (HR) geschätzte Effekt unterschreite mit seiner oberen Grenze des 95 %-KI den Wert 0,75 deutlich. Das Ergebnis sei insbesondere robust, da dieser Effekt in nur einer Studie gezeigt werde. Zusätzlich leitet der pU das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des § 5 Absatz 7 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA als „erheblich“ ab [2]. Es handele sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Dem Vorgehen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens wird nicht gefolgt. Der abschließende Zusatznutzen eines Arzneimittels ergibt sich aus der abwägenden Betrachtung aller patientenrelevanten Endpunkte zum Nutzen und zum Schaden im Vergleich zu einer

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU berücksichtigt die Effekte auf der Schadenseite bei seiner Einstufung des Zusatznutzens nicht. Selbst wenn es ausschließlich einen Effekt im progressionsfreien Überleben gäbe, ist dieser Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten, da es anhand bildgebender Verfahren mithilfe der RECIST-Kriterien erhoben wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Somit kann das progressionsfreie Überleben nicht als Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung dienen. Außerdem sind homogene Effekte aus mindestens 2 Studien zu zeigen, um einen Beleg abzuleiten. Das Argument zur Robustheit der Ergebnisse aus einer Studie ist nicht nachvollziehbar.

Zuletzt postuliert der pU ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen von Crizotinib in der BSC-Population. Zunächst stellt er fest, dass für die Fragestellung, ob Crizotinib zusätzlich zu supportiven Maßnahmen auch bei höherem ECOG Performance Status einen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber supportiven Maßnahmen alleine hat, keine Studien vorliegen. Es gebe allerdings keine Hinweise darauf, dass bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand nicht auch Effekte zu erwarten seien. Der pU beschreibt dann, dass zur Ermittlung des Zusatznutzens in der BSC-Population eine Studie durchgeführt werden müsse, in der den Patienten im Kontrollarm die Zweitlinien-Chemotherapie verwehrt werde. Das ist nicht richtig. Die BSC-Population wurde vom G-BA explizit als Patientengruppe definiert, bei der eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Damit müsste in dieser Studie Crizotinib mit der für diese Patienten indizierten BSC verglichen werden.

Der pU argumentiert weiter, dass die Zulassungsbehörde keine Einschränkung für den Einsatz von Crizotinib in Bezug auf den ECOG Performance Status vorgenommen habe. Für Patienten mit höherem ECOG Performance Status sei BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt worden, da keine Behandlungsalternative bestehe. Somit sei jeglicher Nutzen relevant und als Zusatznutzen zu begreifen.

Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar. In dem vom pU beschriebenen Fall steht den Patienten als Behandlungsalternative die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie BSC zur Verfügung. Die Fragestellung kann mit Studien untersucht werden, die den Zusatznutzen anhand patientenrelevanter Endpunkte prüfen.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (Abschnitte 2.7.2.1, 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4) ergeben sich maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung zum Zusatznutzen, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden:

- Chemotherapie-Population mit zweckmäßiger Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed: Die Bewertung wird auf Basis der Studie PROFILE 1007 vorgenommen. Die in die Dossierbewertung eingeflossenen Endpunkte müssen vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studie PROFILE 1007 interpretiert werden.

- BSC-Population mit zweckmäßiger Vergleichstherapie BSC: Es liegen keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten für diese Population vor.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Crizotinib ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Die Einbindung nicht randomisierter vergleichender Studien (Shaw 2011 [8] und Weickhardt 2012 [9]) und weiterer Untersuchungen (PROFILE 1001 [10], PROFILE 1005 [11]) in die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib begründet der pU wie folgt:

- Die Zulassung anderer Länder und Leitlinien in der Indikation stellen auch auf die einarmigen Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 ab.
- Zum Zeitpunkt des Conditional Approval der EMA war die RCT (die Studie PROFILE 1007) noch nicht abgeschlossen; zusammen mit den vorläufigen Ergebnissen zu PROFILE 1007 bilden die eingereichten Arbeiten eine ausreichende Evidenz für die Bewertung von Crizotinib.
- Regelungen zu seltenen Leiden hätten in der Indikation Anwendung zu finden, so dass die Zulassungsgrundlage für die Dossierbewertung heranzuziehen ist.

Dieser Begründung wird nicht gefolgt. Für die Dossierbewertung wurde die verfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gemäß allgemeinen methodischen Gesichtspunkten sowie den gesetzlichen Grundlagen herangezogen. Demzufolge wurde geprüft, ob die vorgelegte Evidenzgrundlage für die Beantwortung einer der Fragestellungen der Dossierbewertung relevant war, das heißt, ob die Studien Informationen zur Bewertung liefern konnten. So wären die Arbeiten Shaw 2011 und Weickhardt 2012 sowie die nicht vergleichenden Studien (PROFILE 1001, PROFILE 1005) allenfalls für die Beantwortung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Crizotinib in der Chemotherapie-Population relevant gewesen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Da für diese Fragestellung eine RCT vorlag, wurden die nicht randomisierten Studien nicht berücksichtigt. Regelungen zur Bewertung von

Arzneimitteln für seltene Leiden greifen für die Bewertung von Crizotinib nicht, da Crizotinib nicht den Status eines Arzneimittels für seltene Leiden hat.

Die Konsequenzen für die Dossierbewertung ergeben sich aus den Angaben in Abschnitt 2.7.2.3.2 zum Studienpool und werden hier nicht erneut aufgeführt.

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

Das Dossier enthält Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. Der pU begründet in Modul 4 (Abschnitt 4.5.3) warum aus seiner Sicht noch keine umfassenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen können: Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung und des Marktzugangs lagen noch keine finalen Studienberichte vor. Aus Sicht des pU handelt es sich bei den im Dossier dargestellten Ergebnissen jedoch um valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

Die Bewertung von Crizotinib wird auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz im Dossier durchgeführt. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, die über diejenigen, die in den vorherigen Abschnitten beschrieben wurden, hinausgehen.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU macht selbst im Rahmen seiner Nutzenbewertung keine Angaben zu Surrogatendpunkten. In Modul 4, Abschnitt 4.2.2 stellt er die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte dar. Darunter befinden sich die Endpunkte PFS sowie ORR und die assoziierten Endpunkte TTR, DR und DCR, die er als Morbiditätsendpunkte deklariert.

Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte ergibt sich nicht unmittelbar. Somit bedarf es einer adäquaten Begründung für den Einschluss dieser Endpunkte in die Nutzenbewertung.

Abschnitt 4.2.5.2 in Modul 4 des Dossiers enthält Begründungen für die Patientenrelevanz des PFS. Der Nutzen von Crizotinib liege laut Zulassung in der Verzögerung einer Progression des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. Darüber hinaus erkenne die EMA den klinischen Nutzen des PFS an, in Abhängigkeit von dem Nutzen-Schaden-Verhältnis und der Größe des Effekts. Das andauernde PFS sei auch NSCLC-spezifisch patientenrelevant. Auch das BfArM erkenne die Patientenrelevanz einer symptomatischen Progression an. Ferner postuliert der pU für das PFS positive Auswirkungen auf beziehungsweise die Vermeidung von Verschlechterungen in anderen patientenrelevanten Endpunkten. Hierzu gehören die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Vermeidung von Nebenwirkungen anderer toxischer Interventionen, die Verzögerung progressionsassoziierter Symptomaten (Schmerz), das Gesamtüberleben, die Verzögerung und Verminderung von Symptomen wie Atemnot, Husten, Schmerzen, Appetitlosigkeit, Bluthusten und Erschöpfung sowie die Sicherung der Patientenautonomie.

Zu der ORR und den assoziierten Endpunkte enthält Abschnitt 4.2.5.2 ebenfalls Begründungen zur Patientenrelevanz. Diese basieren gleichfalls auf Auswirkungen auf andere patientenrelevante Endpunkte. Genannt wird die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik beziehungsweise Verzögerung der Symptomverschlechterung (genannt werden Husten, Atemnot, Schmerzen, Kurzatmigkeit, Husten, Engegefühl in der Brust, verminderter Appetit und Denkstörungen). Des Weiteren wird auch hier die Einschätzung der EMA zur Adäquatheit des Endpunktes für explorative onkologische Studien angeführt.

Das Vorgehen des pU, potenziell positive Auswirkungen auf direkt messbare patientenrelevante Endpunkte zu beschreiben, stellt zunächst noch keinen Nachweis der Patientenrelevanz sowie keine adäquate Begründung zum Einschluss von Endpunkten mit Surrogateigenschaften dar. Dass die EMA aus der Verzögerung einer Progression einen Nutzen ableitet beziehungsweise Endpunkte als angemessen für die Einbindung in klinische Studien erachtet, ist nicht mit der Einschätzung der Patientenrelevanz oder den validen Surrogateigenschaften des PFS und / oder der ORR bei der Beurteilung des Zusatznutzens gleichzusetzen. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass die EMA das PFS nur unter bestimmten Bedingungen für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles für die Zulassung als potenziell geeignet einstuft und vielmehr darauf hinweist, dass in vielen Fällen das Gesamtüberleben der primäre Endpunkt sein sollte. Die Berücksichtigung von Effektgrößen spielt nicht bei der Ermittlung der Patientenrelevanz, sondern bei der Einschätzung der Aussagekraft von Studienergebnissen mit niedriger Ergebnissicherheit eine Rolle [20].

Im Rahmen der Dossierbewertung wurde überprüft, ob für die Endpunkte PFS und ORR eine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde. Dies wäre der Fall, wenn die Endpunkte beispielsweise über die von Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst würden (in Übereinstimmung mit dem im Dossier genannten Zitat des BfArM). Dies ist für die eingeschlossene Studie (PROFILE 1007) allerdings nicht geschehen, da die Endpunkte PFS und ORR ausschließlich mittels bildgebender Verfahren, nämlich anhand der Computertomografie und der Magnetresonanztomografie, erfasst wurden. Die Beurteilung, ob ein Progress eingetreten ist, wurde in dieser Studie anhand der RECIST, Version 1.1 vorgenommen (20 % Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der prädefinierten Zielläsionen oder neue messbare Läsionen). Die Beurteilung der Response für den Endpunkt ORR wurde ebenfalls mit RECIST durchgeführt.

Insgesamt ist die Begründung des pU zur Feststellung der Patientenrelevanz daher nicht nachvollziehbar. Die Argumentation über die Verbesserung anderer Zielgrößen führt dazu, dass das PFS sowie die ORR und assoziierte Endpunkte für die vorliegende Bewertung als Endpunkte mit Surrogateigenschaften einzuschätzen sind. Daher wurden die Begründungen im Dossier, inklusive aller vom pU zitierten Arbeiten, ebenfalls dahingehend überprüft, ob es sich bei den Endpunkten PFS sowie ORR und den assoziierten Endpunkten um valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte handelt.

Im Abschnitt 4.2.5.2, der Angaben zu den Endpunkten (PFS sowie ORR und assoziierte Endpunkte) enthält, wurde eine Vielzahl von Arbeiten geliefert (PFS [21-49], ORR und assoziierte Endpunkte [28,50-53]), die aber keine adäquaten Validierungsstudien für einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Diese Arbeiten sind nicht geeignet, die Validität der Endpunkte als Surrogate nachzuweisen [54].

Die meisten der vom pU genannten Endpunkte, über die der pU die Patientenrelevanz des PFS und der ORR ableitet, wurden darüber hinaus in der PROFILE 1007-Studie direkt gemessen. So wurde laut statistischem Analyseplan die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Messinstrumente QLQ-C30 und QLQ-LC13 sowie EQ-5D erfasst. Aussagen zur Symptomatik hätten mittels der Ergebnisse der Symptomskalen aus dem QLQ-C30 und dem QLQ-LC13 sowie mithilfe des Endpunkts Zeit bis zur ersten Verschlechterung (TTD) getroffen werden können (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für diese Endpunkte legt der pU im Dossier allerdings keine aussagekräftigen Analysen vor.

Dem pU wird nicht gefolgt, PFS und ORR als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Auch werden das PFS und die ORR nicht als valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte aus dem Bereich der Morbidität oder dem Bereich der Lebensqualität angesehen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Das PFS und die ORR werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels sind – laut Fach- und Gebrauchsinformation – erwachsene Patienten mit vorbehandeltem, anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC, [3]). Dies bedeutet, dass die für Crizotinib infrage kommenden Patienten mit einer anderen systemischen Therapie medikamentös vorbehandelt sowie in einer molekulargenetischen Analyse als ALK-positiv identifiziert sein müssen. Weiterhin bedeutet laut pU ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung in diesem Fall, dass eine kurative Therapie nicht möglich ist beziehungsweise nicht verfolgt wird. Dies trifft – gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [21,30] – auf Patienten im Stadium IV sowie auf einen Teil der Patienten im Stadium IIIb zu.

Aufgrund des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die GKV-Zielpopulation ferner nach dem ECOG Performance Status der Patienten unterteilt:

- Patienten bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (Chemotherapie-Population)
- Patienten bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (BSC-Population)

Insgesamt sind die Erkrankung und deren Therapie plausibel und ausführlich dargestellt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass ALK-positive NSCLC-Patienten weniger gut auf zugelassene Chemotherapien ansprechen. Mit Crizotinib steht laut pU eine spezifische Therapie mit besserer Wirksamkeit zur Verfügung.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Angaben zur Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 Code C33-34) entnimmt der pU einem Bericht des Robert-Koch-Instituts [55]. Hiernach ist in Deutschland für das Jahr 2012 von

geschätzten 33 700 neuerkrankten Männern und 17 700 neuerkrankten Frauen (insgesamt 51 400) auszugehen.

Die weiteren Angaben des pU zur Prävalenz des Lungenkarzinoms sowie die altersspezifischen Erkrankungsraten entstammen ebenfalls einer Publikation des Robert Koch-Instituts [55]. Für das Jahr 2012 beträgt demnach die geschätzte 5-Jahresprävalenz für das Lungenkarzinom 61 500 Patienten (38 600 Männer, 22 900 Frauen).

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet, dass die absolute Zahl der Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung leicht zunimmt. Dabei sind in den letzten Jahren eine abnehmende Tendenz bei den Männern sowie eine zunehmende Tendenz bei den Frauen zu verzeichnen. Diesen Trend erklärt der pU durch verändertes Rauchverhalten.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU zieht als Grundlage zur Berechnung der GKV-Zielpopulation die Größe der GKV-Bevölkerung im Jahr 2011 heran, das heißt insgesamt 69 609 742 Versicherte [56]. Unter Berechnung mittels der rohen Neuerkrankungsrate (84,4 / 100 000 für Männer, 42,7 / 100 000 für Frauen) [55] ergeben sich insgesamt 43 388 Lungenkrebspatienten in der GKV-Bevölkerung. Den Anteil der Patienten mit NSCLC ermittelte der pU auf Basis des Gemeinsamen Krebsregisters von 6 Ländern: Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt sowie der Freistaaten Sachsen und Thüringen [57]. Dies resultiert in insgesamt 34 964 Patienten der GKV-Bevölkerung (Anteil NSCLC bei Männern 81,2 %, d. h. 22 457 Patienten; Anteil NSCLC bei Frauen 79,5 %, d. h. 12 507 Patienten).

Im nächsten Schritt erfolgte die Eingrenzung auf vorbehandelte NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Dazu wurde der Anteil der Patienten in den Krankheitsstadien III und IV auf Basis der Daten des Gemeinsamen Krebsregisters [57] abgeschätzt: Es ergaben sich für das Krankheitsstadium III Anteile von 28,2 % für Männer und von 23,8 % für Frauen. Zusätzlich führte der pU eine Delphi-Expertenbefragung mit 6 Experten zur Abschätzung des Anteils der Patienten im Stadium IIIb durch, die nicht mehr kurativ behandelt werden können: Hierbei ergaben sich geschätzte 85 % (80-90 %) für Männer und Frauen. Für das Krankheitsstadium IV ergaben sich auf Basis der Daten des Gemeinsamen Krebsregisters [57] 48,6 % für Männer und 51,6 % für Frauen.

Den Anteil der vorbehandelten NSCLC-Patienten entnimmt der pU einer Publikation von Zietemann und Duell [58]. Diese Beobachtungsstudie untersuchte 416 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die in einer Lungenfachklinik behandelt wurden. Von diesen Patienten erhielten 52 % eine systemische Zweitlinientherapie. Daraus errechnet der pU 13 453 medikamentös vorbehandelte NSCLC-Patienten im Stadium IIIb oder IV.

Angaben zum Anteil ALK-positiver NSCLC-Patienten entnimmt der pU 18 internationalen Publikationen einer eigenen Recherche (siehe Modul 3A, S. 42 f). Hieraus ermittelt der pU

einen nach Studiengröße gewichteten gemittelten Anteil von 3,6 % Patienten (1,6-13,5 %) mit ALK-positivem Genmutationsstatus. Insgesamt ergibt sich hieraus eine Größe der GKV-Zielpopulation von 484 Patienten.

Angaben zum ECOG Performance Status der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium hat der pU einer Publikation von Vardy et al. [59] entnommen. Von den 185 dort untersuchten Patienten entfielen 24,3 % auf den ECOG Performance Status 0, 33,0 % auf den ECOG Performance Status 1, 20,5 % auf den ECOG Performance Status 2 und 18,4 % auf den ECOG Performance Status 3 und 4; 3,8 % wurden nicht klassifiziert.

Der pU errechnete auf dieser Basis eine Zielgruppengröße von 381 Patienten mit fortgeschrittenen vorbehandelten ALK-positiven NSCLC und ECOG Performance Status 0 bis 2, die für eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel infrage kommen. Für Patienten mit ECOG Performance Status 2 bis 4 (best supportive care als zweckmäßige Vergleichstherapie) gibt der pU eine Zielgruppengröße von 103 Patienten an.

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau zwar verständlich und leicht nachvollziehbar; allerdings sind einige Berechnungsschritte kritisch zu sehen.

Die zur Abschätzung der Inzidenz des NSCLC verwendeten Daten des Gemeinsamen Krebsregisters beziehen sich lediglich auf die ostdeutschen Bundesländer. Die vom pU ebenfalls aufgeführten Daten der Krebsregister anderer Bundesländer [60-65] variieren nur leicht in ihren Angaben (Anteil NSCLC bei Männern 79,5 bis 83,6 %; bei Frauen 76,4 bis 79,6 %).

Die Abschätzung des Anteils der Patienten im Stadium IIIb mittels der erfolgten Delphi-Befragung ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet, deren Ausmaß vom Institut nicht vollständig beurteilt werden kann.

Zietemann und Duell [58] erhoben ihre Daten, die zur Ermittlung des Anteils der Patienten in Zweitlinientherapie herangezogen wurden, in den Jahren 2003 bis 2007. Es handelt sich um eine Publikation mit unsicherer Repräsentativität, da die Patienten in einer einzigen Institution rekrutiert wurden. Auch kann nicht beurteilt werden, inwieweit die Angaben die aktuelle Versorgungsrealität widerspiegeln.

Bei den vom pU recherchierten internationalen Studien zur Bestimmung des Anteils der ALK-positiven NSCLC-Patienten zeigt sich eine große Variation in den Prozentangaben. Der pU berechnet auf Basis der Studiengröße einen gewichteten Mittelwert von 3,6 %, wobei die Streuung um diesen Wert hoch ist. Selbst bei Betrachtung des Anteils der ALK-positiven Patienten nur im nicht-asiatischen Patientenkollektiv ergeben sich Prozentangaben zwischen 1,5 und 14,4 %.

Schon kleine Abweichungen in den oben dargestellten Annahmen (Anteil NSCLC, Verteilung der Krankheitsstadien bei Erstdiagnose, Anteil vorbehandelter und ALK-positiver Patienten) haben deutliche Auswirkungen auf die GKV-Zielpopulation. Bei Berücksichtigung der angegebenen Unsicherheitsbereiche errechnet sich eine GKV-Zielpopulation zwischen 44 und 2207 Patienten.

Die Berechnung der Zielgruppengrößen nach ECOG-Status ist nicht vollständig nachvollziehbar. So bezieht der pU unter anderem nur 90 % der Patienten mit ECOG-Status 2 in die Berechnungen mit ein. Für die Berechnung der Größe der Zielgruppe mit ECOG Status 2 bis 4 wurde kein Rechenweg beziehungsweise keine Quelle angegeben.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Angaben zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Crizotinib sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Die Therapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel unterscheiden sich nicht in Abhängigkeit vom ECOG-Status der Patienten, weshalb im Folgenden auf eine nach ECOG-Status getrennte Darstellung verzichtet wird.

3.2.1 Behandlungsdauer

Nach der Fach- und Gebrauchsinformation für Crizotinib [3] geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Im Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed [66] und Docetaxel [67] werden laut Fach- und Gebrauchsinformationen jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus verabreicht, woraus sich 17 Behandlungstage im Jahr ergeben. Für best supportive care werden wiederum 365 Tage angesetzt.

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU – basierend auf dem GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO, [68]) – als defined daily dose (DDD) an.

Für Crizotinib wurde noch keine amtliche DDD festgelegt. Als Verbrauch wurde gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation [3] eine tägliche Dosis von 500 mg (2-mal 250 mg) angenommen. Hieraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 182 500 mg oder 13 Packungen.

Pemetrexed sollte laut Fach- und Gebrauchsinformation [66] am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus per 10-minütiger Infusion verabreicht werden. Der GKV-

Arzneimittelindex gibt 380 DDD [68] an. Der tatsächliche Verbrauch richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) des Patienten und sollte laut Fach- und Gebrauchsinformation 500 mg / KOF betragen. Für die Berechnung verwendete der pU die dem Mikrozensus 2009 [69] Körpergewicht erwachsener Männer (1,78 m; 83,4 kg) und Frauen (1,65 m; 68,1 kg). Hieraus ergeben sich nach der Du Bois-Formel die durchschnittlichen Körperoberflächen von 2,0117 m² für Männer und 1,7494 m² für Frauen. Der pU errechnete die durchschnittliche gewichtete Körperoberfläche von 1,9214 m², basierend auf dem Geschlechterverhältnis der Inzidenzraten [55]. Hieraus ergeben sich pro Behandlungstag 960,69 mg. Als Jahresdurchschnittsverbrauch ergeben sich bei 17 Behandlungszyklen 16 331,9 mg. Der Verbrauch in ganzen Flaschen beträgt pro Behandlungstag 2 Durchstechflaschen à 500 mg beziehungsweise 34 Durchstechflaschen im Jahr.

Bei Docetaxel sieht die Fach- und Gebrauchsinformation [67] die Anwendung per 1-stündiger Infusion alle 3 Wochen vor. Die Dosierungsempfehlung beträgt pro Behandlungszyklus 75 mg / KOF. Im GKV-Arzneimittelindex [68] werden 381 DDD angegeben. Auf Grundlage der durchschnittlichen gewichteten Körperoberfläche ergibt sich ein Verbrauch von 144,10 mg pro Behandlungszyklus. Als Jahresdurchschnittsverbrauch ergeben sich bei 17 Behandlungszyklen 2449,79 mg. Der Verbrauch in ganzen Flaschen beträgt pro Behandlungstag 1 Durchstechflasche à 160 mg beziehungsweise im Jahr 17 Durchstechflaschen.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Crizotinib der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.11.2012, die Preise für Pemetrexed und Docetaxel der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.09.2012. Die vom pU angegebenen Preise sind korrekt.

Für best supportive care werden keine detaillierten Kosten angegeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU stellt die zusätzlich notwendigen Leistungen für Crizotinib sowie Pemetrexed und Docetaxel ausführlich dar. Es ergeben sich für Crizotinib Zusatzkosten pro Patient und Jahr in Höhe von 390,97 bis 405,69 €, für Pemetrexed in Höhe von 2770,10 bis 3132,94 € und für Docetaxel in Höhe von 3486,99 bis 3677,69 €. Für best supportive care werden keine Kosten angegeben.

Die zusätzlich notwendigen Leistungen sind vom pU umfassend und plausibel bepreist. Die Berechnungen beinhalten jedoch kleinere Ungenauigkeiten. So fehlt bei Crizotinib die in der Fach- und Gebrauchsinformation [3] vorgesehene Bestimmung des GOT AST; bei Pemetrexed ist die Bestimmung des Gesamtbilirubins doppelt einbezogen und bei der Begleitmedikation Dexamethason wurde der Kostenberechnung nicht die größte Packungsgröße zugrunde gelegt. Die daraus entstehenden Kostenabweichungen sind aufgrund ihrer geringen Größe aber als vernachlässigbar einzustufen.

Ebenfalls in die Berechnung mit einbezogen wurden Abrechnungspositionen, die sich aus der Hilfstaxe [70] und der Onkologievereinbarung [71-73] ableiten. Bei Crizotinib bewegen sich diese in der Größenordnung von 98,76 bis 113,48 € bei Pemetrexed und Docetaxel von 2116,24 € bis 2479,08 € – jeweils pro Patient und Jahr. Bei Crizotinib ist vor der Anwendung ein ALK-Nachweisverfahren erforderlich. Laut pU handelt sich bei diesem Verfahren um eine Basisdiagnostik, die unabhängig vom nachfolgenden Therapieregime erfolgen sollte. Aus diesem Grund wurden für Crizotinib keine Kosten für die ALK-Testung einbezogen. Basierend auf dem vom pU angegebenen gemittelten Anteil der ALK-positiven NSCLC-Patienten im nicht asiatischen Kollektiv von 3,1 % (1,5 % bis 14,4 %) und bei Annahme von Kosten für das ALK-Nachweisverfahren in Höhe von 50 EUR [74] würden sich für die Entdeckung eines ALK-positiven Patienten Zusatzkosten in Höhe von 1613 EUR (347 € bis 3333 €) ergeben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet Jahrestherapiekosten pro Patient für Crizotinib zwischen 77 427,28 und 77 442,00 €. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pemetrexed ergeben sich pro Patient und Jahr Kosten zwischen 67 445,24 und 67 808,08 €, für Docetaxel zwischen 28 642,26 und 28 842,96 €. Diese Angaben sind plausibel.

Für best supportive care setzt der pU Jahrestherapiekosten zwischen 51 152,19 und 51 442,73 € an. Diese Schätzung ergibt sich daraus, dass die Zweitlinientherapien Pemetrexed und Docetaxel mit ihren jeweiligen Versorgungsanteilen gewichtet wurden. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Die angegebenen Kosten können vom Institut in ihrer Größenordnung nicht beurteilt werden, da keine detaillierte Kostenaufstellung erfolgte.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht von einem Versorgungsanteil von 100 % aus, da mit Crizotinib erstmals eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit ALK-positivem NSCLC zur Verfügung stehe.

Diese Aussage kann aufgrund fehlender weiterer Angaben durch den pU nicht beurteilt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es besteht eine große Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlichen Größe der GKV-Zielpopulation. Diese Unsicherheit wurde vom pU weder detailliert ausgewiesen noch diskutiert.

Bei den Kosten kann insbesondere best supportive care vom Institut nur schwerlich beurteilt werden, da eine detaillierte Kostenaufstellung fehlte. Zusätzlich entstehende Kosten für das ALK-Nachweisverfahren bleiben unberücksichtigt.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Crizotinib und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend und es lassen sich keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier feststellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Crizotinib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Crizotinib werden getrennt nach Teilfragestellung, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, dargestellt. Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Dossierbewertung dar.

Tabelle 20: Crizotinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungssituation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population)	Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population)	best supportive care	Zusatznutzen nicht belegt
ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: best supportive care; NSCLC: nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Crizotinib	Zielpopulation gesamt	484 ^a	Es besteht eine große Unsicherheit hinsichtlich der Größe der GKV-Zielpopulation (44–2207 Patienten ^b).
	Davon: ECOG-Status 0–2	381 ^a	Die Angaben konnten nicht vollständig nachvollzogen werden.
	ECOG-Status 2–4	103 ^a	Die Angaben konnten nicht vollständig nachvollzogen werden.
a: Angabe des pU. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Als Größe der GKV-Zielpopulation (Patienten mit vorbehandelten fortgeschrittenen ALK-positiven nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom) gibt der pU 484 Patienten an. Diese Angabe ist mit großer Unsicherheit versehen. Bei Berücksichtigung der angegebenen Unsicherheitsbereiche errechnet sich eine GKV-Zielpopulation zwischen 44 und 2207 Patienten.

Die GKV-Zielpopulation unterteilt sich außerdem durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Patienten mit ECOG Performance Status 0 bis 2 und Patienten mit ECOG Performance Status 2 bis 4. Für den ECOG Performance Status 0 bis 2 errechnet der pU eine Zielpopulationsgröße von 381 Patienten. Für den ECOG Performance Status 2 bis 4 gibt der pU eine Zielpopulationsgröße von 103 Patienten an. Diese Angaben konnten nicht nachvollzogen werden.

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Da sich die Behandlungskosten der Patienten für das zu bewertende Arzneimittel nicht in Abhängigkeit vom ECOG Performance Status unterscheiden, wurde auf eine nach ECOG Performance Status getrennte Darstellung verzichtet.

Tabelle 22: 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 Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Crizotinib	GKV-Zielpopulation Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC Kosten für die molekulargenetische Analyse auf ALK-positiven Status	77 427,28–77 442,00 ^a Keine Angabe	Die Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Bei angenommenen Testkosten von 50 € und 3,1% ALK-positiven NSCLC-Patienten ergeben sich für die Entdeckung eines ALK-positiven Patienten Zusatzkosten in Höhe von 1613 EUR (347 €–3333 €) ^b
Pemetrexed	Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC und ECOG-Status 0–2.	67 445,24–67 808,08 ^a	Die Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.
Docetaxel	Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC und ECOG-Status 0–2.	28 642,26–28 842,96 ^a	Die Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.
best supportive care	Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC und ECOG-Status 2–4.	51 152,19–51 442,73 ^a	Die Angaben sind nicht nachvollziehbar, da keine detaillierte Kostenberechnung vorgelegt wurde.
<p>a: Angabe des pU. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Abschnitt 3.2.4. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: non small cell lung cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase</p>			

Der pU stellt die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßigen Vergleichstherapien Pemetrexed und Docetaxel ausführlich dar. Zusätzlich entstehende Kosten für das ALK-Nachweisverfahren bleiben unberücksichtigt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie best supportive care werden die Kosten nicht im Detail aufgeführt.

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

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:

- 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.

6 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). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 12.12.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO_2012-10-18.pdf.
3. Pfizer. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2012 [Zugriff: 07.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Xalkori: European public assessment report [online]. 19.07.2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf.
5. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 01.02.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
7. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii56-vii64.
8. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12(11): 1004-1012.
9. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, Kiseljak-Vassiliades K, Oton AB, Doebele RC et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012; 118(21): 5302-5309.
10. Pfizer. Phase 1 safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of PF-02341066, a c-Met/HGFR selective tyrosine kinase inhibitor, administered orally to patients with advanced cancer: study no A8081001; preliminary full clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
11. 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; amended preliminary full clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

12. Pfizer. A phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of PF-02341066 (crizotinib) vs. standard of care chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) in patients with previously treated advanced NSCLC whose tumors harbor gene rearrangements: study A8081007; top-line-summary [unveröffentlicht]. 2012.
13. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 12.2012 [Zugriff: 10.01.2013]. URL: www.fachinfo.de.
14. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
15. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
16. Pilz LR, Manegold C, Schmid-Bindert G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small cell lung cancer? *Transl Lung Cancer Res* 2012; 1(1): 26-35.
17. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
18. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
19. Sanofi-Aventis. Taxotere 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 25.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
21. 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.
22. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31(6 Suppl 11): 16-20.
23. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(Suppl 8): 1588-1594.
24. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(2): 137-153.

25. Degner LF, Sloan JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(6): 423-431.
26. Elbers E. Surrogatendpunkte in der Zulassung onkologischer Arzneimittel: die BfArM Sicht [Präsentationsfolien]. 65 APF Workshop "Klinische Studien und Surrogatparameter in der Onkologie"; 08.04.2011; Darmstadt, Deutschland.
27. European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations [online]. 27.07.2006 [Zugriff: 05.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf.
28. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 15.12.2011 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf.
29. Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 77(3): 475-481.
30. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 706-714.
31. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the lung cancer symptom scale (LCSS). *Eur J Cancer* 1993; 29A(Suppl 1): S51-S58.
32. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Advanced lung cancer symptom burden and impact on patient quality of life [Präsentationsfolien].
33. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol* 2011; 10(1): 1-9.
34. Pfizer. Crizotinib: treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); study A8081007; day 120 clinical data addendum [unveröffentlicht]. 2012.
35. Plunkett TA, Chrystal KF, Harper PG. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 5(1): 28-32.
36. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007; 110(8): 1860-1867.
37. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes; ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 149S-160S.

38. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 579-584.
39. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 224-231.
40. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung cancer symptom scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-36.
41. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589-1597.
42. Hirose T, Horichi N, Ohmori T, Kusumoto S, Sugiyama T, Shirai T et al. Patients preferences in chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Intern Med* 2005; 44(2): 107-113.
43. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003; 21(1): 1-23.
44. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-957.
45. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Trinkaus K, Govindan R. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(10): 1485-1489.
46. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 2006; 54(1): 1-9.
47. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998; 317(7161): 771-775.
48. Taimur S, Edelman MJ. Treatment options for brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4(1): 89-95.
49. Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JCH, Chu DT et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol* 2011; 6(11): 1872-1880.
50. Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3831-3837.

51. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2946-2954.
52. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer* 1995; 12(3): 199-220.
53. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-132.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05 [online]. 31.01.2011 [Zugriff: 01.02.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf.
55. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: RKI; 2012. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile.
56. Statistisches Bundesamt. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2013 [Zugriff: 14.01.2013]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
57. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht [online]. 2009 [Zugriff: 04.02.2013]. (Schriftenreihe des GKR; Band 1/2009). URL: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf.
58. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2): 273-277.
59. Vardy J, Dadasovich R, Beale P, Boyer M, Clarke SJ. Eligibility of patients with advanced non-small cell lung cancer for phase III chemotherapy trials. *BMC Cancer* 2009; 9: 130.

60. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz: Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2008 [online]. 11.2011 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: <http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/krrlp/allgemein/veroeffentlichungen/jahresberichte/index.html>.
61. Pritzkleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Institut für Krebs epidemiologie; 2011. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
62. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen 2008 [online]. 05.2011 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2008gesamt/Jahresbericht%202008.pdf>.
63. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Report 2011 mit Datenbericht 2009 [online]. 11.2011 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2011/EKR_NRW_Report_2011_Internet.pdf.
64. Bremer Krebsregister. 8. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters: Inzidenz und Mortalität im Zeitraum 2006-2007; Schwerpunktthema: Lungenkrebs und Pleuramesotheliome. Bremen: Bremer Krebsregister; 2010. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/data/jahresberichtbkr2010.pdf>.
65. Tumorzentrum München. Überleben C33, C34: nicht-kleinzell. BC [online]. In: Tumorregister München. 29.06.2011 [Zugriff: 12.02.2013]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf.
66. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 07.12.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
67. Hospira. Docetaxel Hospira 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2010 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
68. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012 [online]. 2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtl_atc_index_0112.zip.
69. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Ergebnisse des Mikrozensus 2009 [online]. 2012 [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

70. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 [online]. 29.02.2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Ergaenzungsvereinb_Stand_2012-03-01_19132.pdf.
71. Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. Anlage 1 zur Ergänzungsvereinbarung zu der Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen) [online]. 20.12.2011 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.kvsh.de/db2b/upload/downloads/Anlage%201_1_AendV_EV_Onkologie.pdf.
72. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, AOK Westfalen-Lippe, BKK Landesverband Nordwest, Vereinigte IKK, Landwirtschaftliche Krankenkasse Nordrhein-Westfalen, Knappschaft et al. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 BMV) [online]. 04.08.2010 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/onkologie/onkologie_ergaenzung.pdf.
73. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Übersicht der Symbol-Nummern, die in den Verträgen der KV Nordrhein verwendet werden: Stand 01.07.2012.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Vemurafenib [online]. 06.09.2012 [Zugriff: 07.02.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf.

Anhang A – 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 Gesetzliche Krankenversicherung „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
Griesinger, Frank	nein	ja / ja	ja / ja	ja / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten 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. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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