

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (XALKORI®)

Pfizer Pharma GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.09.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für ORR für nicht-vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet A).....	15
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analysen für alle berichteten Endpunkte für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B)	16
Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse berichteter Endpunkte zu mehr als einer Studie jedoch ohne Meta-Analyse für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B)	17
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ALK	Anaplastische Lymphom Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ATP	Adenosintriphosphat (<i>adenosine triphosphate</i>)
BSC	<i>best supportive care</i>
c-Met	Tyrosinkinasedomäne für den membrangebundenen Hepatozyten-Wachstumsfaktor Rezeptor (<i>hepatocyte growth factor, HGF</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCR	Krankheits-Kontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group – performance status</i>
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>hepatocyte growth factor receptor</i>)
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NA	Nicht verfügbar (<i>not available</i>)
NSCLC	<i>non small cell lung cancer</i>
ORR	Objektive Ansprechrage (<i>objective response rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RON	<i>Recepteur d'Origine Nantais (macrophage-stimulating protein receptor)</i>
ROS1	<i>c-ros oncogene 1</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T790M	EGFR <i>kinase domain mutation</i>
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor (<i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>vascular endothelial growth factor receptor</i>)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Crizotinib gehört zur Wirkstoffklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und ist ein potenter und selektiver ATP-kompetitiver Inhibitor der Tyrosinkinasen c-Met/HGFR, ALK, ROS1 und RON sowie ihrer onkogenen Varianten (z.B. ALK- oder ROS-Fusionsproteine oder c-Met/HGFR aktivierende Mutationen und Amplifikationen). Crizotinib wird an die ATP-Bindungsstelle der Kinase gebunden, verhindert damit die Bindung von ATP und die anschließende Autophosphorylierung, die das Enzym zur Aktivierung benötigt. Dadurch werden dosisabhängig die Phosphorylierung und letztlich die Kinase-abhängigen, zellulären Signaltransduktionsfunktionen dieser Tyrosinkinasen gehemmt.

Insgesamt stehen im Indikationsgebiet - in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten, der Histologie des Tumors, vorhandenen onkogenen Treibermutationen und der Therapielinie - die zielgerichteten Arzneimittel Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib (bei EGFR-Mutationen), Nectinumab (EGFR Antikörper, bei EGFR-exprimierenden Plattenepithelkarzinomen, Bevacizumab, Nintedanib und Ramucirumab (inhibieren VEGF aktivierte Stoffwechselwege), Nivolumab (inhibiert die Interaktion von PD1 mit PDL1 auf Immunzellen und Antigen präsentierenden Zellen) sowie Crizotinib (bei ALK- und ROS1-positiven Tumoren) und Ceritinib (für die Behandlung von ALK-positiven Tumoren nach vorhergegangener Crizotinib-Therapie) zur Verfügung. Als unspezifische (Chemo-)Therapien stehen Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, oder Vinorelbin zur Verfügung. Für platinbasierte Kombinationstherapien liegen bis heute die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

meisten Erfahrungen vor und sie sind Standard in der Behandlung des NSCLC. Bis auf die erst sehr kürzlich erfolgten Zulassungen von Osimertinib, Necitumumab und Ramucirumab werden die zuvor genannten Wirkstoffe auch in den Empfehlungen der aktuellen DGHO-Leitlinie aufgeführt.

Für die Behandlung nicht-vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Anwendungsgebiet A) stehen nach Zulassungsstatus die folgenden Wirkstoffe zur Verfügung: Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin oder Bevacizumab - jeweils in Kombination mit einem der Platinkomponenten Cisplatin oder Carboplatin (letzteres ohne spezifische Zulassung, aber mit Verordnungsfähigkeit im Indikationsgebiet unter bestimmten Voraussetzungen). Weiterhin stehen in der Erstliniensituation bei Patienten mit EGFR-positiven Tumoren Afatinib Gefitinib, Erlotinib und Osimertinib (letzteres spezifisch bei T790M-Mutation der EGFR) und darüber hinaus bei plattenepithelialer Histologie mit EGFR-exprimierenden Tumorzellen Necitumumab (in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) zur Verfügung. Bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK- oder ROS1-positivem NSCLC ist allein Crizotinib zugelassen und auch bereits empfohlen.

Für die Behandlung bereits vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Anwendungsgebiet B) kommen Nivolumab, Docetaxel oder Erlotinib in Betracht. Bei Nicht-Plattenepithel-Karzinomen stehen Pemetrexed und bei Adenokarzinomen Nintedanib in Kombination mit Docetaxel zur Verfügung. Bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-positivem NSCLC kann Afatinib eingesetzt werden (wenn die Patienten TKI-naiv sind). Afatinib kann in der Situation für vorbehandelte Patienten auch bei plattenepithelialer Histologie unabhängig vom EGFR-Status eingesetzt werden) sowie Osimertinib bei Patienten mit speziell der T790M-Mutation des EGFR. Bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK- oder ROS1-positivem NSCLC ist Crizotinib der einzige zugelassene und empfohlene Wirkstoff. Ceritinib kann nur bei mit Crizotinib vorbehandelten Patienten nach Tumorfortschreiten bei ALK-positiven Tumoren eingesetzt werden, jedoch nicht bei ROS1-positiven Tumoren in dieser speziellen Therapiesituation.

Crizotinib unterscheidet sich im Wirkprinzip von allen anderen bislang in Frage kommenden Wirkstoffen mit der Ausnahme von Ceritinib. Für Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC – sowohl für nicht-vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten – ist Crizotinib bisher das einzige zugelassene zielgerichtete Medikament.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).	25.08.2016	A (nicht-vorbehandelte Patienten)
XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).	25.08.2016	B (vorbehandelte Patienten)
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer, NSCLC</i>).	23.10.2012
XALKORI® wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non small cell lung cancer, NSCLC</i>).	23.11.2015

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen)
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed angezeigt (insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und ggf. 2) • Docetaxel oder Pemetrexed nicht angezeigt (insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und ggf. 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed • Best Supportive Care (BSC)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten):

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-072) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss u.a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 28.07.2016 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Niederschrift übermittelt. Die in Tabelle 1-7 angegebene zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dabei der Auswahl aus mehreren Therapieoptionen, die der G-BA in seiner Beratung zur Auswahl gestellt hat. Die vom G-BA festgelegte Auswahl umfasste dabei für Patienten mit einem ECOG-PS 0-2 Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie), sowie für Patienten mit einem ECOG-PS 2 alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung eine Monotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin. Pemetrexed wurde aus den möglichen Drittgenerationszytostatika ausgewählt und es wird ausschließlich die Kombinationschemotherapie als Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie genutzt. Diese Wahl ist in Übereinstimmung mit Leitlinienempfehlungen: in der Erstlinientherapie des NSCLC mit Nichtplattenhistologie werden bei einem ECOG-PS 0-1 generell eine platinhaltige Zweifach-Kombinationstherapie mit Pemetrexed oder eine Dreifach-Kombinationstherapie mit Bevacizumab empfohlen, wobei für letztere Einschränkungen aufgrund höherer Toxizität gelten und der Einsatz durch einige relevante Kontraindikationen stärker reglementiert ist. Für Patienten mit einem ECOG-PS 2 wird neben der Kombinations-Chemotherapie von Drittgenerationszytostatika ebenfalls die Mono-Chemotherapie als Therapieoption genannt.

Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten):

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-072) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss u.a. zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" fand am 28.07.2016 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Niederschrift übermittelt. Darin wurde die in Tabelle 1-7 angegebene zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Pfizer folgt damit der Festlegung des G-BA. Die Operationalisierung bezüglich der Patienten, für die eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommt, wurde in Ergänzung zu der wörtlichen Ausführung der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA vorgenommen. Sie entspricht dem Verweis des G-BA, dass der reduzierte Allgemeinzustand hier das relevante Entscheidungskriterium ist und wurde bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC vom G-BA exakt so wie hier vorgenommen operationalisiert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Gesamtevidenz zu den acht identifizierten relevanten nicht-vergleichenden Studien ist nicht für jeden Endpunkt möglich, da für etliche Endpunkte entweder Ergebnisse nur zu je einer Studie vorlagen bzw. es bei Ergebnissen für einige Endpunkte aufgrund der vorhandenen Angaben bzw. verwendeter Zeithorizonte nicht immer möglich war, Meta-Analysen zu berechnen. Daher werden im Folgenden – getrennt nach den beiden Anwendungsgebieten A und B – die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten berichtet, zu denen Meta-Analysen durchgeführt werden konnten. Zusätzlich werden Zusammenfassungen zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten angegeben.

Anwendungsgebiet A – Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC

Zuerst werden im Folgenden für **Anwendungsgebiet A** die Ergebnisse zum Endpunkt „objektives Tumoransprechen“ (ORR) anhand der durchgeführten Meta-Analysen angegeben. Detaillierte Ergebnisse für das Anwendungsgebiet A liegen basierend auf Subgruppenanalysen der beiden Studien A8081001 und Goto 2016 vor, da in die anderen sechs identifizierten Studien keine Patienten aus Anwendungsgebiet A eingeschlossen wurden. Die verfügbare Fallzahl für Anwendungsgebiet A ist sehr gering: aus Studie A8081001 stehen nur 7 Patienten, aus Studie Goto 2016 24 Patienten zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für ORR für nicht-vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet A)

Endpunkt	Schätzer ^a Anteil [95%-KI]
Morbidity: Objektive Ansprechrate (ORR)	77,0% [59,0%-88,7%]
^a aus dem Modell der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ORR = Objective Response Rate	

Für Anwendungsgebiet A liegen weitere Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS) sowie dem Gesamtüberleben (OS) ausschließlich aus der Studie A8081001 vor.

Die progressionsfreie Überlebenschance nach 6 Monaten betrug 85,7% (95%-Konfidenzintervall [33,4% - 97,9%]). Das mediane PFS war aufgrund des bis zum Stichtag nur für 3 der 7 verfügbaren Patienten eingetretenen Progresses noch nicht auswertbar. Die bisher bereits angebbare untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des medianen PFS betrug 7,4 Monate.

Die Gesamt-Überlebenschance nach 12 Monaten betrug 85,7% (95%-Konfidenzintervall [33,4% - 97,9%]). Das mediane OS war aufgrund des zum Stichtag insgesamt nur für 2 der 7 verfügbaren Patienten eingetretenen Todes noch nicht auswertbar. Die bisher bereits angebbare untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des medianen OS betrug 15,6 Monate.

Ergebnisse zu weiteren Endpunkten spezifisch für das Anwendungsgebiet A liegen nicht vor.

Das CHMP hat jedoch die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Crizotinib im Anwendungsgebiet B in seiner Nutzen-Risiko-Bewertung für Anwendungsgebiet A herangezogen und auf Basis des bisher bereits gut bekannten Verträglichkeitsprofils von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC auch für Anwendungsgebiet A ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt.

Anwendungsgebiet B – Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC

Zuerst werden im Folgenden für **Anwendungsgebiet B** die Ergebnisse der Meta-Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten ORR, Krankheitskontrollrate (DCR) und progressionsfreie Überlebenschance nach 12 Monaten angegeben. Ebenfalls sind die Ergebnisse aus Meta-Analysen zu „schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)“ und „unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben“ dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analysen für alle berichteten Endpunkte für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	Schätzer^a Anteil [95%-KI]
Morbidität: Objektive Ansprechrate (ORR)	70,7% [64,4% - 76,3%]
Morbidität: Krankheitskontrollrate zu Woche 16 (DCR)	80,0% [73,5% - 85,2%]
Mortalität: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	82,7% [76,4% - 87,6%]
Sicherheit/Verträglichkeit: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)	31,5% [21,3% - 43,9%]
Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten	5,8% [1,8% - 17,1%]
^a jeweils aus den Modellen mit zufälligen Effekten Abkürzungen: 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, ORR = Objective Response Rate, DCR = Disease Control Rate, SUE = Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	

Für die Interpretation der beiden Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten“ ist jedoch als Einschränkung zu beachten, dass in den für die Meta-Analyse in Frage kommenden Studien sehr unterschiedliche mittlere Behandlungsdauern mit Crizotinib vorliegen (mittlere Behandlungsdauer 82,3 Wochen (A8081001), 34 Wochen (Goto 2016) sowie ca. 25 Wochen (Mazières 2015 – eigene Schätzung aus grafischer Darstellung)). Für die Studie Moro-Sibilot 2015 liegt keine Angabe zur Behandlungsdauer vor. Insofern sollte bei der Interpretation zu diesen beiden Endpunkten die Betrachtung der jeweiligen Einzelstudienresultate im Kontext der jeweiligen mittleren Behandlungsdauern erfolgen, obwohl für beide Endpunkte Meta-Analysen angegeben werden. Dies ist angesichts der Angabe der verfügbaren und berichteten naiven Nebenwirkungsraten unbedingt zu beachten, da für eine vergleichende Betrachtung von Studien (oder Studien-Armen) mit stark unterschiedlicher Behandlungsdauer von dieser nicht abstrahiert werden kann.

In der folgenden Tabelle werden Ergebnisse zu den Endpunkten in Anwendungsgebiet B, bei denen eine meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich war, zusammenfassend dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht über die Ergebnisse berichteter Endpunkte zu mehr als einer Studie jedoch ohne Meta-Analyse für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B)

Endpunkt	<i>Crizotinib</i> bei Patienten mit <i>ROS1</i> -positivem NSCLC
Zeit bis zum Tumoransprechen [Wochen] Median [Min - Max]	
Studie A8081001	7,9 [4,3 – 32,0]
Studie Goto 2016 ^a	8,2 [6,9 – 32,5]
Dauer des Ansprechens [Monate] (naiver) Mittelwert der Patienten mit Progress oder Tod MW ± SD	
Studie A8081001 ^b	11,4 ± 5,1
Studie Goto 2016	6,4 ± 2,4
PFS [Monate] Median [95%-KI]	
Studie A8081001 ^b	19,3 [14,6 - NA]
Studie Goto 2016	13,4 [10,3 – NA]
Studie Mazières 2015	9,1 [NA – NA]
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 N (%)	
Studie A8081001	28 (52,8%)
Studie Goto 2016	48 (37,8%)
^a eigene Umrechnung des Schätzwertes von Monaten in Wochen (Angabe in Wochen = Angabe in Monaten * 4,333) ^b Ergebnis für die Subgruppe der vorbehandelten Patienten Abkürzungen: N = Anzahl, Min = Minimum, Max = Maximum, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall, PFS = progressionsfreies Überleben, NSCLC = non-small cell lung cancer	

Zur zusammenfassenden Interpretation dieser Endpunkte aus dieser Tabelle für das Anwendungsgebiet B kann Folgendes erläutert werden:

Bei der **Zeit bis zum Tumoransprechen** ergibt sich in der Studie Goto 2016 ein Median von 8,2 Wochen und in der Studie A8081001 von 7,9 Wochen und damit ein sehr ausgeprägter Therapieeffekt unter Crizotinib. Diese sehr gute Übereinstimmung zwischen beiden unabhängigen Studien ist ein zusätzlicher Hinweis auf die gute Reproduzierbarkeit dieses Behandlungseffektes, auch wenn nur nicht-RCT vorliegen. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da die Angabe der jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle für die mediane Zeit bis zum Tumoransprechen nicht vorlag (nur Minimum und Maximum). Angesichts der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hohen Übereinstimmung der Resultate beider Studien erscheint eine Meta-Analyse in dem Falle jedoch auch als verzichtbar.

Für die **Dauer des Tumoransprechens** liegt nur die Auswertung bezüglich eines naiven Mittelwertes für alle Patienten vor, die verstorben sind oder einen Progress erlitten hatten. Die mediane Dauer des Tumoransprechens unter Einbeziehung aller Patienten, deren Ansprechen noch anhält war in keiner der beiden Studien erreicht und konnte damit nicht angegeben werden. Diese Angabe wäre jedoch die hier vorzugsweise zu interpretierende, da die Raten der Patienten, die bereits einen Progress erlitten hatten oder verstorben sind, zwischen den Studien sehr unterschiedlich sind (A8081001: 40,5%, Studie Goto 2016: 23,9%) und insgesamt jeweils deutlich unter 50% liegt (deshalb auch kein Median angebar). Damit sind die hier angegebenen naiven Mittelwerte nur eine grobe Orientierung, da sich die Majorität der Studienpatienten sozusagen noch in der Phase des Tumoransprechens befindet und deren Daten in diesen naiven Mittelwert nicht eingehen. Die tatsächliche Dauer des Tumoransprechens bei Fortführen der Studien und adäquater Auswertung der dann weiter fortgeschrittenen Daten wird einen deutlich höheren Wert für diesen Endpunkt ergeben. Erst dieser ist dann auch zwischen den Studien vergleichend beurteilbar.

Bezüglich des **PFS** sind die Unterschiede zwischen den Studien A8081001 und Goto 2016 analog zu der Diskussion bezüglich der Zeit bis zum Tumoransprechen nicht zu klären. Unterschiede in der Patientenpopulation könnten hier vermutet werden, da die Zahl der Vorbehandlungen der Patienten in Goto 2016 höher liegt, als in Studie A8081001. Dies könnte das numerisch geringere mediane PFS für Goto 2016 erklären. Denn es ist bekannt, dass bereits häufiger vorbehandelte fortgeschrittene Patienten mit NSCLC generell ein eher niedrigeres Tumoransprechen erreichen, was dann plausibel auch eine niedrigere Ansprechrate (s.o.) und wahrscheinlich auch ein kürzeres progressionsfreien Intervall (ohne zu versterben) nach sich ziehen könnte. Das für die Studie Mazières 2015 deutliche kürzere mediane PFS ist ebenfalls nicht aus den Charakteristika der Studienpopulation zu erklären, außer dass die Zahl der Vorbehandlungen der Patienten hier höher ist als in der Studie A8081001. Es handelt sich hier jedoch im Unterschied zu Studie A8081001 und Goto 2016 um eine rein retrospektive Studie, so dass naturgemäß über die konkrete Durchführung der Crizotinib-Behandlung und anderer Begleitumstände wenige Informationen vorliegen. Deshalb bleibt nur der Studiencharakter als Erklärungsmodell übrig. Insgesamt sind aber die berichteten medianen PFS für alle drei Studien im Vergleich zu Standardchemotherapie sehr gute Ergebnisse.

Bezüglich der Rate an Patienten mit **unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 oder 4** differieren die Angaben zwischen den beiden Studien A8081001 und Goto 2016. Die Studiendauer zwischen beiden Studien ist jedoch stark unterschiedlich: in der Studie A8081001 lag eine mittlere Behandlungsdauer mit Crizotinib von 82,3 Wochen vor, bei Goto 2016 betrug die mittlere Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Datenauswertung 34 Wochen. Da hier nur die Angabe dieser naiven Auftretenshäufigkeiten möglich war, ist ein direkter numerischer Vergleich der angegebenen Raten nicht sinnvoll, vielmehr sind die jeweiligen mittleren Behandlungsdauern, die den Angaben jeweils zu Grunde liegen, mit zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berücksichtigen. Für diesen Verträglichkeitsendpunkt kann lediglich festgestellt werden, dass bei Studien im Indikationsgebiet unter Standardchemotherapie bei deutlich kürzeren mittleren Behandlungsdauern in der Regel Raten von Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 von ca. 50% beobachtet werden. In den Zulassungsstudien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC ergaben sich relative Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder 4 in den jeweiligen Chemotherapie-Armen von 51,5% (nicht-vorbehandelte Patienten, Studie A8081014) bzw. 48,0% (vorbehandelte Patienten, Studie A8081007). Es liegt also kein Anhaltspunkt für eine generell erhöhte Inzidenz solcher Ereignisse unter Crizotinib im neuen Indikationsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die berichteten naiven Häufigkeiten deuten im Gegenteil eher auf ein niedrigeres zeitbezogenes Risiko für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 oder 4 im Vergleich zu Standardchemotherapie hin, ohne, dass dies (aus den genannten methodischen Gründen der verfügbaren Angaben) hier belegt werden kann.

Bezüglich der von Patienten berichteten Symptomatik liegen nur für die Studie Goto 2016 Ergebnisse unter Verwendung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 vor.

Abschließend werden zur Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens weitere Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die nur auf einer Einzelstudie beruhen (gesundheitsbezogene Lebensqualität und patientenberichtete Symptomatik) angegeben, sowie eine zusammenfassende Einschätzung zum Verträglichkeitsprofil getroffen. Die sehr zahlreichen Detailinformationen zu diesen Endpunkten sind ausführlich in Modul 4 dargestellt und werden hier nicht noch einmal angegeben.

Obwohl sich bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der entsprechenden Domänen des EORTC QLQ-C30 in der Studie keine statistisch signifikanten Veränderungen gezeigt haben, gibt es eine Zahl von statistisch signifikanten und wegen ihres mittleren Ausmaßes auch für einen hohen Prozentsatz der Patienten relevanten Verbesserungen im Studienverlauf unter Crizotinib im Anwendungsgebiet B. Dies trifft auf die Domänen Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot und Appetitlosigkeit zu. Damit sprechen auch im Indikationsgebiet plausible Domänen positiv an, die anzeigen, dass der Patient von der Crizotinib-Therapie profitiert. Für die Domäne Diarrhoe liegt hingegen eine statistisch signifikante Verschlechterung vor, was wiederum im Zusammenhang mit dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Crizotinib plausibel erscheint.

Weitere statistisch signifikante und relevante positive Veränderungen der Symptomatik innerhalb des Anwendungsgebietes B zeigen sich auch an einigen Domänen des EORTC QLQ-LC13 in der Studie Goto 2016. Dies sind die Domänen Atemnot, Husten und Schmerzen (Thorax) wofür statistisch signifikante Verbesserungen in einem Ausmaß auftreten, dass davon ausgegangen werden kann, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten hier auch relevante Symptomlinderungen erfährt. Die Symptome, für die dies gezeigt werden konnte, sind typische mit der Grunderkrankung assoziierte, so dass hier von einer deutlichen Wirksamkeit von Crizotinib ausgegangen werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zum **Verträglichkeitsprofil** von Crizotinib im Anwendungsgebiet B sind die Details anhand der Nebenwirkungen von speziellem Interesse auf Basis der Studie A8081001 in Modul 4 dargestellt. Es ergibt sich das bereits aus den Nutzenbewertungen zu Crizotinib bei fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC bekannte Bild, ist damit also gut vergleichbar. Auch für die Studie Goto 2016 liegen detaillierte Auswertungen der häufigsten Nebenwirkungen vor, wobei jedoch zur Clusterung in der Studie A8081001 z.T. andere Operationalisierungen verwendet wurden und eine unverzerrte kombinierte Betrachtung der beiden Studien somit nicht gegeben war. Aus diesem Profil lassen sich aber keine Hinweise auf neue Erkenntnisse zum Verträglichkeitsprofil von Crizotinib im neuen Indikationsgebiet ableiten.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Ja
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Zusammenfassend ergibt sich auf der Basis von in beiden Anwendungsgebieten sehr gut vergleichbaren Charakteristika der Studienpopulationen zwischen den Anwendungsgebieten bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC und ALK-positivem NSCLC, eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den Resultaten der Studie A8081001 und dem jeweiligen Crizotinib-Arm der relevanten RCT aus der Vergleichsindikation (Studien A8081014 für Anwendungsgebiet A und A8081007 für Anwendungsgebiet B). Damit ist bezüglich der Übertragbarkeit des Zusatznutzens (von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC auf Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC) aus Sicht von Pfizer gut begründet, dass die aufgrund biochemischer und klinischer Ähnlichkeiten naheliegende vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib im hier zu bewertenden Indikationsgebiet mittels der Studie A8081001 tatsächlich gezeigt werden konnte. So wird das Argument der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC für beide Anwendungsgebiete durch den Vergleich der Evidenz, wie zuvor vorgenommen, sehr gut unterstützt.

Zusätzlich zeigen auch die in den genannten Tabellen aufgezeigten (indirekten) Vergleiche zu den Ergebnissen der Patienten in beiden Anwendungsgebieten mit ALK-positivem NSCLC bei Behandlung mit Chemotherapie (die jeweils der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht), dass es sich dabei im vorliegenden Indikationsgebiet um einen Effekt von Crizotinib handelt, der in die Richtung eines dramatischen Effektes weist. Dies gilt primär für das objektive Ansprechen auf Crizotinib (für beide Anwendungsgebiete A und B), die 12-Monats-Überlebensrate, die Krankheits-Kontrollrate, die Zeit bis zum Tumoransprechen und das PFS bei Behandlung mit Crizotinib (für die Letzteren nur für Anwendungsgebiet B belegt).

Dass beim Gesamtüberleben dieser deutliche Effekt nicht gezeigt werden konnte, ist weitestgehend der extrem unbalancierten, hohen Rate an Therapiewechslern von Chemotherapie auf Crizotinib nach Tumorfortschreiten in den RCT A8081007 und A8081014 zuzuschreiben. Dieses Phänomen ist in den beiden dazugehörigen Nutzendossiers (jeweils Modul 4) ausführlich diskutiert worden und dort durch Sensitivitätsanalysen untermauert, die zeigen, dass dieser Zusammenhang tatsächlich besteht. Darauf soll hier nicht nochmals ausführlich eingegangen werden.

Zusätzlich werden sehr deutliche und plausible positive Therapieeffekte unter Crizotinib hinsichtlich patientenberichteter Symptomatik erkennbar, die sehr gut mit denen unter Crizotinib im Anwendungsgebiet bei ALK-positivem NSCLC übereinstimmen und damit ebenfalls die Plausibilität der Übertragbarkeit des Zusatznutzens bezüglich dieser Zusatznutzendimension stützen.

Das erkennbare Verträglichkeitsprofil von Crizotinib in den hier zu bewertenden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass dieses vom bisher bereits sehr gut bekannten Profil von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC abweicht. Aufgrund der hier ausschließlich möglichen Aufbereitung der Evidenz sind die naiven Häufigkeiten für Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angesichts der sehr unterschiedlichen Behandlungsdauern stark zuungunsten von Crizotinib im (indirekten) Vergleich zur Chemotherapie verzerrt. Außerdem wird die Beurteilung durch die kleinen Fallzahlen der Evidenzbasis erschwert. Es ist jedoch aufgrund der vorliegenden Evidenz nicht davon auszugehen, dass es für die hier zu bewertenden Anwendungsgebiete A und B von Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen zu einer anderen als der bisher bereits positiven Einschätzung des G-BA zu Crizotinib bei nicht-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC bzw. der nicht-negativen Erstbewertung bei vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC kommen wird. Ein Neubewertungsverfahren des G-BA zu letzterem Anwendungsgebiet von Crizotinib hat bereits begonnen, ist derzeit jedoch noch nicht abgeschlossen.

In der Gesamtschau ergibt sich für Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC sowohl für das Anwendungsgebiet A als auch für das Anwendungsgebiet B auf Basis der dargestellten Evidenz ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen mit dem Argument der Übertragbarkeit des bereits vom G-BA festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC in beiden Anwendungsgebieten. Diese Übertragbarkeit besteht nach der Auffassung von Pfizer sowohl für die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte, für relevante Domänen der patientenberichteten Symptomatik als auch bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit von Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC.

Diese Einschätzung wird insbesondere durch sehr ausgeprägte, in die Richtung von dramatischen Effekten weisende Behandlungseffekte von Crizotinib in beiden Anwendungsgebieten A und B bei Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC bezüglich ausgewählter Wirksamkeitsendpunkte im (indirekten) Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

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

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

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

Anwendungsgebiet A (nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Zielpopulation für Crizotinib besteht entsprechend der Indikation aus Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die noch nicht systemisch vorbehandelt wurden und die sich in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden (Stadium IIIB/IV). Grundsätzlich ist der molekulardiagnostische Nachweis eines ROS1-positiven NSCLC die Rationale für die Therapie mit Crizotinib.

Eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass, abhängig vom Allgemeinzustand und der Leistungsfähigkeit, nur Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0 bis 2 für eine Chemotherapie geeignet sind. Die Zielpopulation wird dadurch auf die Patientenpopulation mit einem ECOG-PS bis maximal 2 eingeschränkt. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA, der ebenfalls ausschließlich für Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Anwendungsgebiet B (vorbehandelte Patienten)

Die Zielpopulation für Crizotinib besteht entsprechend der zugelassenen Indikation aus allen vorbehandelten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die sich in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden (Stadium IIIB/IV). Eine zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation ergibt sich daraus, dass, abhängig vom Allgemeinzustand und der Leistungsfähigkeit, Patienten mit einem ECOG-PS im Bereich 0 bis 2 für eine Chemotherapie geeignet sind. Für diese Patienten ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Der therapeutische Bedarf von Lungenkarzinompatienten ist aufgrund der Prognose der Erkrankung sehr hoch. Onkogene Varianten von ROS1 wurden erstmals 2007 beschrieben und können in etwa 1 - 2% der Patienten mit NSCLC nachgewiesen werden.

Die vorliegenden Erkenntnisse zum „natürlichen Verlauf“ von Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem NSCLC sind noch nicht sehr umfangreich und nicht immer einheitlich, was auch durch kleine Fallzahlen dieser retrospektiven Analysen, Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der ROS1-Testmethode sowie in der Definition/Selektion der jeweiligen „ROS1-negativen“ Vergleichsgruppen begründet ist. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine ROS1-Positivität per se kein vorteilhafter Prognosefaktor bei NSCLC ist, da vorliegende Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zu Patienten mit ROS1-negativem NSCLC fanden. Somit ist für die generelle Prognose von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC derzeit anzunehmen, dass sie vergleichbar zu der von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist, d.h. nicht besser, als bei NSCLC-Patienten mit ROS1-Wildtyp (bzw. ALK-Wildtyp).

Der therapeutische Bedarf in der Subgruppe des fortgeschrittenen ROS1-positiven NSCLC ist daher (mindestens) so hoch, wie bei der gesamten Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom. Die im Nutzendossier dargestellten Effektivitätsdaten von Patienten mit ROS1-positivem NSCLC, die mit Crizotinib behandelt wurden, sind daher nicht als das Resultat einer besseren Prognose für diesen molekularen Subtyp zu interpretieren.

Die Zulassungserweiterung für das fortgeschrittene ROS1-positive NSCLC in der EU erfolgte am 25.08.2016. Sie gilt sowohl für nicht-vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet A) als auch für vorbehandelte Patienten (Anwendungsgebiet B). Damit ist Crizotinib das einzige spezifisch für Patienten mit ROS1-positivem NSCLC zugelassene Medikament. Hervorzuheben ist, dass Crizotinib bei gesichertem ROS1-positivem Lungenkarzinom inzwischen in anerkannten aktuellen Leitlinien explizit zur Therapie des ROS1-positiven NSCLC empfohlen wird. Dies ist ebenfalls Ausweis des hohen Stellenwertes, der den tumorspezifischen Therapieoptionen, speziell hier Crizotinib zur Therapie des ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, bereits eingeräumt wird, weil damit Patienten eine besser wirksame und gegenüber platinbasierter Chemotherapie besser verträgliche Therapie mit gut handhabbarem Sicherheitsprofil erhalten können. Jedoch kommen laut Zulassungsstatus für Patienten, deren ROS1-Status nicht bekannt ist, ebenfalls unspezifische Chemotherapien in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Betracht. Deshalb werden in diesem Dossier auch repräsentative Effektivitätsdaten zu Chemotherapien bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC angeführt. Diese Vergleiche dienen insbesondere einem historischen Vergleich mit den im Modul 4 dieses Nutzendossiers dargestellten Effektivitätsdaten von Crizotinib. Dies ist daher von Bedeutung, da aus der Zeit, als die ROS1-Tumorentität beim NSCLC weder bekannt war noch eine zielgerichtete Therapie dafür zur Verfügung stand, diese Effektivität das Beste zu erwartende Behandlungsergebnis für die Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC darstellte - und zwar für alle Patienten im Indikationsgebiet, egal ob mit ROS1-Wildtyp oder (unbekanntem) ROS1-positivem NSCLC.

Hier sei zusammenfassend bereits darauf hingewiesen, dass sich aus den Darstellungen in Modul 4 ergibt, dass Crizotinib auch in der Zielpopulation bei ROS1-positivem NSCLC in den vorliegenden Anwendungsgebieten A und B einen sehr deutlichen Nutzen bezüglich Tumorsprechen, Mortalität und Morbidität zeigt. Damit kann festgestellt werden, dass Crizotinib den bisher ungedeckten medizinischen Bedarf in der Zielpopulation deutlich besser zu decken in der Lage ist, als es die zweckmäßige Vergleichstherapie vermag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	31 bis 141
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	11 bis 56
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom	Nicht quantifizierbar	31 bis 141
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	Nicht quantifizierbar	10 bis 55
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC, die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS > 2, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	Kein Zusatznutzen	1

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	74.043,90	2.295.360,90 bis 10.440.189,90
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	74.043,90	814.482,90 bis 4.146.458,40

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.109.843,80 bis 14.586.648,30

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Erstlinien-Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom	74.043,90	2.295.360,90 bis 10.440.189,90
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	74.043,90	740.439,00 bis 4.072.414,50

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.035.799,90 bis 14.512.604,40

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare bzw. Cisplatin Neocorp, Hexal) + Pemetrexed (Alimta, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	76.268,50	2.364.323,50 – 10.753.858,50
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare bzw. Cisplatin Neocorp, Hexal) + Docetaxel (Docetaxel Accord, Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	28.060,71	869.882,01 – 3.956.560,11
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare bzw. Cisplatin Neocorp, Hexal) + Paclitaxel (Paclitaxel Hexal, Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	29.060,99	900.890,69 – 4.097.599,59
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare bzw. Cisplatin Neocorp, Hexal) + Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm, Ratiopharm)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	11.769,10 - 12.944,82	364.842,10 – 1.825.219,62
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Cisplatin (Cisplatin Accord, Accord Healthcare) + Gemcitabin (Gemcitabin Kabi, Fresenius Kabi)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	17.221,17 - 17.737,46	533.856,27 – 2.500.981,86
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Pemetrexed (Alimta, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	82.281,24	2.550.718,44 – 11.601.654,84
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem	Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-	34.077,53	1.056.403,43 –

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Germany GmbH) + Docetaxel (Docetaxel Accord, Accord Healthcare)	vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2		4.804.931,73
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Paclitaxel (Paclitaxel Hexal, Hexal)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	34.820,60	1.079.438,60 – 4.909.704,60
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm, Ratiopharm)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	17.528,71 - 18.705,43	543.390,01 – 2.637.465,63
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Carboplatin (Carboplatin Sun, Sun Pharmaceuticals Germany GmbH) + Gemcitabin (Gemcitabin Kabi, Fresenius Kabi)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 0-2	23.237,99	720.377,69 – 3.276.556,59
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm, Ratiopharm)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	11.355,24 - 13.153,40	22.710,48 – 105.227,20
A	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Gemcitabin (Gemcitabin Kabi, Fresenius Kabi)	Patienten mit fortgeschrittenem nicht-vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC mit einem ECOG-PS von 2	12.588,81	25.177,62 – 100.710,48
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Pemetrexed (Alimta, Lilly)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere	72.177,03	721.770,30 - 3.969.736,65

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)		
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Docetaxel (Docetaxel Accord, Accord Healthcare)	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC, die für eine Behandlung mit Chemotherapie in Betracht kommen (insbesondere ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2)	24.097,33	240.973,30 - 1.325.353,15
B	Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem ROS1-positivem NSCLC, die für eine Behandlung mit BSC in Betracht kommen (Einzelfälle von Patienten mit ECOG-PS > 2, die für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage kommen)	10.098,00 – 50.882,00	10.098,00 – 50.882,00

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unterscheiden sich nicht zwischen den beiden Anwendungsgebieten, deshalb gelten die folgenden Ausführungen für Anwendungsgebiet A und B gleichermaßen.

Anforderungen an die Diagnostik

Bei der Bestimmung entweder des ALK- oder des ROS1-Status eines Patienten ist es wichtig, dass eine gut validierte und etablierte Methode ausgewählt wird, um falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Entweder ein ALK-positiver oder ein ROS1-positiver NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit XALKORI erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Erfahrung mit den spezifischen angewendeten Technologien verfügen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von XALKORI ist zweimal täglich 250 mg (500 mg täglich), bei kontinuierlicher Einnahme. Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient dieses bemerkt. Falls die nächste Dosis in weniger als 6 Stunden fällig ist, sollte der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen. Patienten dürfen keine doppelte Dosis zur selben Zeit einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Unterbrechung der Anwendung und/oder eine Dosisreduktion erforderlich werden.

Notwendige Überwachungsmaßnahmen

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

Als wichtige identifizierte Risiken wurden darin beschrieben: Hepatotoxizität, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, QTc-Intervall Verlängerung, Bradykardie, Sehstörung, Nierenzyste, Ödem, Leukopenie, Neuropathie, gastrointestinale Perforation, und Herzinsuffizienz. Als wichtige potentielle Risiken werden Reproduktionstoxizität (einschließlich schwangere und stillende Frauen), Photosensibilität und malignes Melanom beschrieben. Als wichtige Sicherheitsaspekte, zu denen Informationen fehlen, werden benannt: Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, Kinder und Jugendliche, Interaktion mit starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren, Substrate mit geringer therapeutischer Breite oder P-Glykoprotein Substrat und Patienten in Langzeitbehandlung.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder mit starken und mäßig starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Crizotinib mit CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden. Die Anwendung von Crizotinib in Kombination mit anderen bradykardisierenden Substanzen, Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, und/ oder Antiarrhythmika ist zu vermeiden. Die gleichzeitige Anwendung von bestimmten Proteaseinhibitoren (wie Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir), bestimmten Azol-Antimykotika (wie Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol) und bestimmten Makroliden (wie Clarithromycin, Telithromycin, und Troleandomycin) sollte deshalb vermieden werden. Grapefruit oder Grapefruitsaft können ebenfalls die Crizotinib-Plasmakonzentration erhöhen und sollten vermieden werden.

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