



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Crizotinib

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	20
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren	30
1. Bewertungsgrundlagen	30
2. Bewertungsentscheidung	30
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	40
5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	65
5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	74
5.4 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	84
5.5 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	110

5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	114
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	120
5.8	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	125
D.	Anlagen.....	131
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	131
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	145

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Crizotinib als Wirkstoff des Arzneimittels Xalkori® wurde erstmals am 15. November 2012 in Deutschland den Verkehr gebracht mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“

Über die Nutzenbewertung von Crizotinib in diesem Anwendungsgebiet hat der G-BA in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde ursprünglich bis zum 2. Mai 2015, in der Folge bis zum 1. Juli 2016 befristet.

Am 30. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Crizotinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crizotinib (Xalkori®) gemäß Fachinformation

[Laut Zulassung vom 23.10.2012:]

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

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

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin, Vinorelbin

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use:
Carboplatin

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

Bei der vorliegenden Erkrankung stellt die Strahlentherapie eine Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. bei ZNS-Metastasen eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung oder eine lokale einzeitige stereotaktische Bestrahlung.

Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit der Lokalisation und Symptomatik der Metastasen, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 und vom 20. Oktober 2016
- Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013
- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 und vom 20. Oktober 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

– Carboplatin: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie und Treibermutationen des Patienten. ALK-positive Tumoren sind in der Regel EGFR-negativ und weisen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf.

Für Patienten, bei denen nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, gilt eine Monochemotherapie als Standard. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Entscheidungskriterien, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden. Da ALK-positive Tumoren in der Regel EGFR-negativ sind, kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren, nicht in Betracht (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib).

Nivolumab

Nivolumab hat der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse einen bedeutenden Stellenwert. In den entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, festgestellt (plattenepitheliale sowie nicht-plattenepitheliale Histologie).

Jedoch ist der Stellenwert von Nivolumab für die Subgruppe der Patienten mit ALK-positivem NSCLC, insbesondere in Bezug auf die hier vorliegende Behandlungssituation, in der noch keine AKL-spezifische Vortherapie erfolgte, unklar und nicht abschließend beurteilbar.

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung des G-BA im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel als Monotherapie.

Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wurde in der Nutzenbewertung des G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie festgestellt. Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, insbesondere auch nicht in Bezug auf das ALK-positive NSCLC.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von

Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Crizotinib wie folgt bewertet:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizotinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung sowie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird, was insgesamt als für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung zu werten ist.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Studie PROFILE 1007 vor.

Bei der PROFILE 1007-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Crizotinib gegenüber einer Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) in der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC. Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit progredienter Erkrankung nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie, die eine Erhaltungstherapie beinhalten konnte.

Insgesamt wurden 347 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen mit Crizotinib (N = 173) und Chemotherapie (N = 174; davon Pemetrexed N = 99, Docetaxel N = 72) randomisiert. Die derzeit noch laufende Studie wird in insgesamt 21 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt. Die Rekrutierung für die Studie erfolgte im Zeitraum Februar 2010 – Februar 2012.

Neu vorgelegte Daten und Umsetzung der Auflagen der Befristung:

Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer als neue Daten den 2. Datenschnitt (31.08.2015) zur PROFILE 1007-Studie vor. Dieser Datenschnitt umfasst die finale Analyse zum Gesamtüberleben. Zudem umfasst dieser Datenschnitt Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen. Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts (30.03.2012) vorgelegt, die auch bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen.

Mit Vorlage des finalen Studienberichts zur PROFILE 1007-Studie mit der finalen Analyse zum Gesamtüberleben wurden die entsprechenden Auflagen der Befristung umgesetzt.

Stark eingeschränkte Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts

Bereits zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatte ein hoher Anteil an Patienten (62 %) im Studienverlauf aus der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt (hier bezeichnet als „Cross-over“). Dieses Problem hat sich im Verlauf der Studie PROFILE 1007 verstärkt, da der Anteil der Patienten von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt gestiegen ist.

Für die finalen Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bedeutet dies, dass bei einem derart hohen Anteil von Patienten mit Cross-over die Aussagekraft des vorliegenden Ergebnisses der Intention-to-treat (ITT)-Analyse derart stark eingeschränkt ist, dass der Behandlungseffekt von Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel nicht erfasst werden kann.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen bedeutet der hohe Anteil an Patienten mit Cross-over, dass ab dem 2. Datenschnitt praktisch nur noch ein Arm der Studie - der Interventions-Arm – allein mit Daten zu Nebenwirkungen beitrug. Dem liegt zugrunde, dass die weitere Behandlung und die Beobachtung der Patienten des Chemotherapie-Arms nach Cross-over von der Studie PROFILE 1007 in die einarmige Studie A8081005 verlegt wurden. Die Patienten des Crizotinib-Arms wurden dagegen in der Studie PROFILE 1007 weiterbehandelt und für alle Endpunkte inklusive Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Die Einschränkungen in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Nebenwirkungen bestanden zwar bereits zum 1. Datenschnitt, haben sich zum 2. Datenschnitt jedoch weiter vergrößert.

Infolge der erheblich eingeschränkten Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts können aus diesen neuen Daten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. In der Konsequenz basiert die vorliegende Bewertung auf den Ergebnissen, die bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen. Ergänzend werden die Informationen zum Cross-over im Studienverlauf in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem 1. Datenschnitt (30.03.2012) der Studie PROFILE 1007. Zu diesem Zeitpunkt war bereits ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt („Cross-over“). Im weiteren Studienverlauf nahm das Cross-over weiter zu, so ist der Anteil der Patienten von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt (31.08.2015) gestiegen.

Die hierdurch hervorgerufene potenziell starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.

Morbidität

Symptomatik

Zur Bewertung der Therapieeffekte auf die Symptomatik liegen die Daten der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-

spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 vor. Der Bewertung liegen Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium zugrunde.

Bei den Symptomen Atemnot, Schmerz, Husten, Müdigkeit und Appetitverlust zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie.

Hinsichtlich der Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich anhand des kombinierten Endpunkts aus Atemnot, Schmerz und Husten ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizotinib.

Zusammengenommen ergibt sich in Bezug auf die Symptome Atemnot, Schmerz und Husten ein Zusatznutzen, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird. Weil Ausgangswerte von 33 bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 eine gering ausgeprägte Symptomatik bedeuten und die beobachteten Mittelwerte durchgehend unter oder nur geringfügig über diesem Wert lagen, werden die mittels der Fragebögen erfassten Symptome als nicht schwerwiegende Symptome eingeschätzt.

Dennoch handelt es sich bei den Symptomen Husten und insbesondere bei Atemnot und Schmerz vor dem Hintergrund der Grunderkrankung um für den Patienten bedeutsame Symptome. Zudem sind die Effektstärken zu berücksichtigen, die eine deutliche Verbesserung aufzeigen.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Crizotinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Chemotherapie-Behandlungsgruppe statistisch signifikant verlängert: 7,7 versus 3,0 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,487 [0,371; 0,638], $p < 0,0001$).

Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente (Tumorprogression) erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Lebensqualität

Zur Bewertung der Therapieeffekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen die Daten aus den Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vor.

Die Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium zeigen für 5 von 6 Skalen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Crizotinib. Nur für die kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Angesichts der Effektstärken, die, wenngleich zwischen den einzelnen Skalen variierend, auf eine deutliche und nicht nur moderate Verbesserung der Lebensqualität schließen lassen, und unter Berücksichtigung der einheitlichen Effektrichtung bei allen statistisch signifikanten Unterschieden, ergibt sich auf Endpunktebene für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird.

Nebenwirkungen

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens einmal von einem unerwünschten Ereignis betroffen war, sowohl unter der Behandlung

mit Crizotinib und als auch unter der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) traten unter Crizotinib bei Betrachtung der Ereignisraten ohne Zeitadjustierung signifikant mehr SUE auf (absolute Differenz: +13,8 %). Der signifikante Unterschied bleibt auch nach Abzug der fatalen SUE wegen Progress bestehen. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich demgegenüber kein signifikanter Unterschied für den Endpunkt „SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress“.

Für den Endpunkt „SUEs ohne fatale SUE“ liegt kein signifikanter Unterschied vor. Angesichts der rapiden Krankheitsprogression und unter Berücksichtigung, dass fatale SUE bereits in den Endpunkt Gesamtüberleben eingehen, wird die Nicht-Berücksichtigung von fatalen SUE bzw. fatalen SUE wegen Progress als eine adäquate Betrachtungsweise in der Bewertung der SUE eingeschätzt.

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied, mit einer absoluten Differenz von 10,8 % mehr Ereignissen, zuungunsten der Behandlung mit Crizotinib vor. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt.

In der Auswahl häufiger UEs zeigen sich statistisch signifikant unterschiedliche Effekte sowohl zuungunsten als auch zugunsten von Crizotinib. Die unter Crizotinib stark vermehrt auftretenden Sehstörungen (absolute Differenz: +50,5 %) sind hierbei hervorzuheben. Allerdings handelt es sich überwiegend um Sehstörungen der Schweregrade 1 und 2 (CTCAE-Klassifikation).

Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der PROFILE 1007-Studie, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen, als hoch verzerrt anzusehen sind. Wenngleich Unsicherheiten bezüglich der Validität der vorgelegten zeitadjustierten Auswertung bestehen, so handelt es sich um eine mögliche Option, dem Ungleichgewicht bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zu begegnen. Unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte, und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt nicht als schwerwiegend eingestuft.

Der G-BA merkt an, dass im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die vorliegende Nutzenbewertung als weitere Auswertungsmethode Time-to-Event-Analysen herangezogen wurden. Allerdings nur für die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, der, wie oben beschrieben, erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit aufweist. Vor diesem Hintergrund wären Time-to-Event-Analysen zusätzlich für die Ergebnisse des 1. Datenschnitts wünschenswert gewesen.

Fazit

Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Crizotinib nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses vom 2. Mai 2013 legt der pharmazeutische Unternehmer, entsprechend der Befristungsaufgaben, die finalen Ergebnisse zur Studie PROFILE 1007 vor (2. Datenschnitt vom 31.08.2015). Dieser Datenschnitt umfasst die finale Analyse zum Gesamtüberleben und zudem Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen.

Dieser Datenschnitt weist jedoch erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit auf, die aus dem Wechsel eines hohen Anteils der Patienten von der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe resultieren („Cross-over“). Der bereits zum 1. Datenschnitt hohe Anteil mit 62 % hat im Verlauf der Studie weiter zugenommen und lag für den 2. Datenschnitt bei 87 % Patienten mit Cross-over.

Daher können aus den neuen Daten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen des 2. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung gewonnen werden. Die neuen Informationen zum Cross-over im Studienverlauf werden berücksichtigt.

Die vorliegende Bewertung basiert somit auf den Ergebnissen, die bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden, jedoch bedeutsamen Symptomen vor. Für das Gesamtüberleben ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das Gesamtüberleben wird für die vorliegende Indikation als ein bedeutender Endpunkt angesehen. Das Ergebnis für diesen Endpunkt führt, unter Berücksichtigung des hohen Anteils der Patienten, die nach Tumorprogression in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind („Cross-over“), mit der möglichen Folge, dass Überlebenszeitunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht erfasst werden, zu keiner Änderung in der Gesamtbetrachtung.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund der erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität und der Schwere der Erkrankung nicht als schwerwiegend bewertet, so dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt wäre. Somit wird in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt, dessen Ausmaß als "beträchtlich" eingestuft wird.

Eine Einstufung des Ausmaßes als "erheblich" ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nicht erzielt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Maßgeblich für diese Einschätzung sind das unverblindete Studiendesign sowie der hohe Anteil an Patienten, die im Studienverlauf aus der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind (Cross-over). Da der vorliegenden Bewertung nur eine Studie zugrunde liegt und die Aussagekraft auf Endpunktebene zudem durch ein hohes Verzerrungspotenzial abgeschwächt wird, können maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) abgeleitet werden.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien vor, die Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib für Patienten erlauben, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013 zugrunde gelegt.

Begründung:

Im Dossier ermittelt der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation, bei der eine Chemotherapie angezeigt ist, eine Spannweite von ca. 80 bis 430 Patienten, und für die Patientenpopulation, bei der eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ca. 2 bis 7 Patienten. Das IQWiG gelangt in seiner Bewertung dieser Zahlen zu der Beurteilung, dass die so berechnete Zielpopulation eine Unterschätzung darstellt, da diese durch mehrere Berechnungsschritte zu stark eingeschränkt wird.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ist die Quelle, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogen wird, mit Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität behaftet. Zudem geht der G-BA davon aus, dass der Anteil der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung potenziell größer sein kann, als es durch die Herleitung der Patientenzahl im Dossier abgebildet wird. Dem liegt zugrunde, dass die Zulassung von Crizotinib auf die Erstlinienbehandlung erweitert wurde und auf der Grundlage aktueller Leitlinien Crizotinib bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Diese Einschätzung geht aus den Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren hervor.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Auffassung, dass die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen keine bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 02. Mai 2013 darstellt, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

Bezugnehmend auf die oben geführte Diskussion zum Anteil der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ist allerdings davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet heutzutage geringer ist, als zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sowie Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie. Für diese Patientengruppen liegen nur begrenzt Informationen zur Beurteilung der Therapie mit Crizotinib vor.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Sicherheitsinformationen in Bezug auf QTc-Verlängerungen, Sehstörungen sowie CYP3A4-abhängige Wechselwirkungen enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie ein Patienten-Notfallausweis zu übergeben.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus	17 Zyklen ²	1	17
Pemetrexed	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x täglich	17 Zyklen ²	1	17

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Crizotinib	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	75 mg/m ²	141,75 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Crizotinib	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Crizotinib	6 087,77 € 250 mg, 60 Hartkapseln	6 086,00 € [1,77 € ³ ; 0,00 € ⁴]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ³ ; 65,76 € ⁴]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ³ ; 454,16 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u>			
	2 x 4 mg Dexamethason oral	72,04 €	51	73,48 €
	Folsäure 350 - 1000 µg oral	12,13 €	365	44,27 € - 88,55 €
	Vitamin B ₁₂ 1000 µg i.m.	6,71 €	6	4,03 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016).

Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 22. März 2012, eingegangen am 23. März 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Mai 2012 statt.

Am 26. Juni 2012 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 6. August 2012 mitgeteilt.

Am 30. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crizotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juni 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Crizotinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Dezember 2016 (BAnz AT 10.01.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Crizotinib in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2013 (BAnz AT 03.06.2013 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Crizotinib in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juni 2016 (BAnz AT 20.09.2016 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Crizotinib

Beschluss vom: 15. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016

BAnz AT 20.01.2017 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.10.2012):

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Studie PROFILE 1007: Crizotinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ^a	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Mortalität			
Gesamtüberleben	HR: 1,02 [0,68; 1,54]		0,539
Morbidität			
Verbesserung der Symptomatik: (1) EORTC QLQ-LC13			
Atemnot	RR: 2,26 [1,51; 3,36]	39,1 % vs. 17,3 % AD = +21,8 %	<0,001
Schmerz (Brust)	RR: 1,79 [1,26; 2,56]	40,0 % vs. 22,3 % AD = +17,7 %	0,001
Schmerz (Arm oder Schulter)	RR: 1,72 [1,16; 2,55]	33,5 % vs. 19,5 % AD = +14 %	0,005
Schmerz (andere)	RR: 1,22 [0,90; 1,66]	38,8 % vs. 31,7 %	0,200
Husten	RR: 1,66 [1,27; 2,16]	55,3 % vs. 33,3 % AD = +22%	<0,001
Bluthusten	RR: 0,93 [0,38; 2,28]	5,6 % vs. 6,0 %	0,877
Periphere Neuropathie	RR: 0,97 [0,58; 1,62]	15,5 % vs. 16,0 %	0,909
Mundschmerzen	RR: 1,02 [0,46; 2,23]	7,5 % vs. 7,3 %	0,968
Schluckbeschwerden	RR: 1,71 [0,88; 3,33]	13,7 % vs. 8,0 %	0,110
Haarausfall	RR: 1,45 [0,97; 2,19]	28,1 % vs. 19,3 %	0,070
(2) EORTC QLQ-C30			
Atemnot	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	40,7 % vs. 20,5 % AD = +20,2 %	<0,001

¹ Daten aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013.

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ^a	p-Wert
Schmerzen	RR: 2,13 [1,49; 3,06]	43,8 % vs. 20,5 % AD = +23,3 %	<0,001
Müdigkeit	RR: 2,26 [1,58; 3,22]	46,3 % vs. 20,5 % AD = +25,8 %	<0,001
Schlaflosigkeit	RR: 1,27 [0,90; 1,81]	32,9 % vs. 25,8 %	0,170
Appetitverlust	RR: 1,59 [1,09; 2,34]	32,7 % vs. 20,5 % AD = +12,2 %	0,015
Übelkeit und Erbrechen	RR: 0,83 [0,51; 1,36]	15,4 % vs. 18,5 %	0,463
Verstopfung	RR: 0,66 [0,40; 1,09]	13,7 % vs. 20,7 %	0,101
Diarrhoe	RR: 0,89 [0,52; 1,52]	13,6 % vs. 15,3 %	0,660
Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ-LC13			
Kombinierter Endpunkt aus Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot	HR: 0,54 [0,40; 0,71]	5,6 Monate (Median) vs. 1,4 Monate (Median) AD = +4,2 Monate	<0,001
Progressionsfreies Überle- ben	HR: 0,487 [0,371; 0,638]	7,7 Monate (Median) vs. 3,0 Monate (Median) AD = +4,7 Monate	<0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30):			
Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Le- bensqualität	RR: 2,06 [1,44; 3,00]	42,6 % vs. 20,7 % AD = +21,9 %	<0,001
Körperliche Funktion	RR: 2,28 [1,38; 3,76]	27,2 % vs. 11,9 % AD = +15,3 %	0,001
Rollenfunktion	RR: 2,12 [1,35; 3,32]	30,9 % vs. 14,6 % AD = +16,3 %	0,001
Emotionale Funktion	RR: 1,54 [1,09; 2,19]	37,0 % vs. 24,0 % AD = +13 %	0,013

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Differenz (AD) ^a	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
Kognitive Funktion	RR: 1,03 [0,65; 1,62]	19,1 % vs. 18,7 %	0,916
Soziale Funktion	RR: 1,55 [1,12; 2,13]	41,4 % vs. 26,7 % AD = +14,7 %	0,006
Generisches Instrument (EQ-5D)	keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar		
Nebenwirkungen			
(1) Auswertung nach Ereignisraten			
UEs gesamt	RR: 1,02 [1,00; 1,04]	100 % vs. 98,2 %	0,084
SUEs	RR: 1,59 [1,14; 2,22]	37,2 % vs. 23,4 % AD = +13,8 %	0,005
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress	RR: 1,45 [1,01; 2,08]	31,4 % vs. 21,6 % AD = +9,8 %	0,041
SUEs – ohne fatale SUE	RR: 1,38 [0,95; 2,00]	29,1 % vs. 21,1 %	0,083
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	RR: 1,24 [1,002; 1,53]	56,4 % vs. 45,6 % AD = + 10,8 %	0,048
Therapieabbruch wegen UEs	RR: 1,30 [0,79; 2,14]	17 % vs. 14 %	0,331
Auswahl häufiger UEs: ^b			
Sehstörungen	RR: 6,40 [3,95; 10,37]	59,9 % vs. 9,4 % AD = +50,5 %	<0,001
Diarrhoe	RR: 3,10 [2,23; 4,32]	59,9 % vs. 19,3 % AD = +40,6 %	<0,001
Übelkeit	RR: 1,46 [1,15; 1,85]	54,7 % vs. 37,4 % AD = +17,3 %	0,001
Erbrechen	RR: 2,65 [1,85; 3,81]	46,5 % vs. 17,5 % AD = +29,0 %	<0,001
Verstopfung	RR: 1,86 [1,34; 2,58]	42,4 % vs. 22,8 % AD = +19,6 %	<0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	keine Ergebnisse verfügbar		

Endpunkt	Verhältnis der Inzidenzraten / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Personenjahre	p-Wert
	Crizotinib vs. Chemotherapie		
(2) Auswertung nach Anzahl der Personen mit mindestens einem Ereignis unter Berücksichtigung von Personenjahren (Zeitadjustierte Auswertung)			
SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress	0,72 [0,48; 1,10]	31,4 % / k.A. vs. 21,6 % / k.A.	0,127
SUEs – ohne fatale SUE	0,69 [0,45; 1,05]	29,1 % / k.A. vs. 21,1 % / k.A.	0,086
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	0,75 [0,56; 1,01]	56,4 % / k.A. vs. 45,6 % / k.A.	0,062
Auswahl häufiger UEs:			
Sehstörungen	9,13 [5,39;15,45]	59,9 % / 42,05 vs. 9,4 % / 59,61	<0,0001
Diarrhoe	3,12 [2,11; 4,62]	59,9 % / 55,75 vs. 19,3 % / 55,75	<0,0001
Übelkeit	1,03 [0,75; 1,42]	54,7 % / 59,59 vs. 37,4 % / 41,90	0,843
Erbrechen	1,93 [1,27; 2,94]	46,5 % / 73,88 vs. 17,5 % / 53,48	0,0021
Verstopfung	1,05 [0,72; 1,56]	42,4 % / 87,77 vs. 22,8 % / 49,43	0,790
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,36 [0,25; 0,55]	34,9 % / 92,98 vs. 43,9 % / 41,45	<0,0001
<p>^a Angabe nur bei signifikanten Unterschieden</p> <p>^b Ereignisse, die bei ≥ 15 % der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind und die auf Basis der Fachinformationen als relevant betrachtet werden.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D = EuroQuol-5D; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; HR = Hazard Ratio; RR: relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>			

- b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

ca. 340 Patienten

- b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

ca. 140 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xalkori® (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sowie Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie. Für diese Patientengruppen liegen nur begrenzt Informationen zur Beurteilung der Therapie mit Crizotinib vor.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Sicherheitsinformationen in Bezug auf QTc-Verlängerungen, Sehstörungen sowie CYP3A4-abhängige Wechselwirkungen enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie ein Patienten-Notfallausweis zu übergeben.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74 046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed	70 628,54 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>121,78 € – 166,06 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib	74 046,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 20.01.2017 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Crizotinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Crizotinib \(Neubewertung nach Fristablauf\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Crizotinib
- **Handelsname:** Xalkori®
- **Therapeutisches Gebiet:** Bronchialkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-240)

- [Modul 1 \(522,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1596/2015-06-27_Modul1_Crizotinib.pdf)
- [Modul 2 \(491,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1597/2016-06-27_Modul2_Crizotinib.pdf)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2016
- Mündliche Anhörung: 07.11.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Crizotinib%20-%202016-07-01-D-240) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Crizotinib - 2016-07-01-D-240*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.11.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten

- **Modul 3 (1,5 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1599/2016-06-27_Modul3A_Crizotinib.pdf)
- **Modul 4 (10,6 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27_Modul4A_Crizotinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(847,8 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1606/2016-07-01_Informationen-zVT_Crizotinib-D-240.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1606/2016-07-01_Informationen-zVT_Crizotinib-D-240.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Crizotinib (Xalkori[®])

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

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

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

Stand der Information: April 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2016 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung IQWiG (407,9 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1604/2016-07-01_Nutzenbewertung-%20IQWiG_Crizotinib_D-240.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 15.11.2012 (Verfahren abgeschlossen)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/>)
- Verfahren vom 01.01.2016 (Verfahren abgeschlossen)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/>)
- Verfahren vom 01.10.2016 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/262/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.11.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Crizotinib

Stand: 27.10.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	25.10.2016
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	24.10.2016
Novartis Pharma GmbH	25.10.2016
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	25.10.2016
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	25.10.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.10.2016
Roche Pharma AG	25.10.2016
Lilly Deutschland GmbH	25.10.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Gillhaus, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Leverkus, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Glastetter, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Krüger, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Schäfer, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Stengel, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.						
Wolf, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr..	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Simon, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Köhler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Fickler, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Saure, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	25.Oktober 2016
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®) – Neubewertung nach Fristablauf
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Crizotinib in der Indikation der vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist eine Neubewertung nach Fristablauf eines Verfahrens mit einem positiven G-BA Beschluss. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) – Neubewertung nach Ablauf der Befristung (A16-41) – zur Schlussfolgerung, dass es zum Zusatznutzen im Vergleich zur Erstbewertung (A12-15 und A13-13) keine neuen Erkenntnisse gibt (1). Daraus ergibt sich, dass der in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu Crizotinib in dieser Indikation vom G-BA (befristet) festgestellte patientenrelevante Zusatznutzen von Crizotinib bezüglich seines Ausmaßes und seiner Aussagesicherheit (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten, bei denen Chemotherapie angezeigt ist (2)) weiterhin vom IQWiG so bewertet wird.</p> <p>Pfizer stimmt dieser Einschätzung bezüglich des unveränderten Zusatznutzens das Bewertungsergebnis betreffend generell zu. Jedoch vertritt Pfizer hinsichtlich der Begründung – Fehlen neuer Erkenntnisse im Rahmen dieser Neubewertung nach Fristablauf im Vergleich zur Erstbewertung (1) – eine andere Auffassung. Diese ergibt sich im Detail aus den im vorliegenden Nutzendossier bereitgestellten detaillierten Daten zu Crizotinib im Indikationsgebiet, die über die Evidenzbasis des ersten Nutzendossiers (inkl. der im Stellungnahme-Prozess nachgereichten Informationen) hinausgehen. Es liegt mit dem zu bewertenden Nutzendossier (inkl. der mitgelieferten Volltexte) die bestverfügbare, vollständige Evidenzbasis zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens von Crizotinib im Indikationsgebiet</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vor.</p> <p>Die von der EMA zum Zeitpunkt der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ geforderten noch zu erbringenden Informationen und Nachweise wurden vorgelegt. Diese Aspekte, auf die sich auch der G-BA in der AM-RL zu Crizotinib explizit bezieht (2), bestanden in Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten (spezifisch PFS, OS und Verträglichkeit – siehe (3)). Die Studie A8081007 ist inzwischen beendet. Dessen Ergebnisse sind seither in die Versionen der Fachinformation und die Risk-Management-Pläne eingeflossen und insofern ebenfalls im vorliegenden Nutzendossier widergespiegelt.</p> <p>Das Bewertungs-Ergebnis des IQWiG, dass die Einschätzung zum Zusatznutzen nicht geändert, sondern bestätigt werden konnte, zeigt u.E. dass die zum Zeitpunkt der Erstbewertung bestehenden, u.a. durch die frühestmögliche Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ bedingten, offenen Aspekte der Evidenzbasis für eine Nutzen-Risiko-Einschätzung von Crizotinib mit der Neueinreichung nach Fristablauf vollständig adressiert wurden. Mit dieser Bestätigung des Zusatznutzens auf einer breiteren und sichereren Bewertungsgrundlage liegen neue, den patientenrelevanten Zusatznutzen bekräftigende Erkenntnisse vor.</p> <p>In Anerkennung der vollständigen Umsetzung der Anforderungen der EMA hat die EMA bereits empfohlen, die Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ in eine reguläre Zulassung (<i>full approval</i>) umzuwandeln (4).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>, OS)</p> <p>An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die EMA zur Umwandlung in eine reguläre Zulassung umfassende klinische Daten zur Wirksamkeit, d.h. dem Endpunkt Gesamtüberleben gefordert hat, die der G-BA auch in den Tragenden Gründen zur Befristung genannt hat. Dieser Evidenz-Forderung ist Pfizer im Rahmen des Nutzendossiers mit der Darstellung finalen Ergebnisse zum OS nachgekommen. Die Auflage der EMA wurde mit Einreichung der Daten am 17.06.2016 erfüllt, welche die EMA durch den CHMP Typ-II Variation-Report bereits am 15.09.2016 bestätigt hat.</p> <p>Im Ergebnis der Analysen des OS für den zweiten Datenschnitt (finaler Studienbericht (5)) ergab sich für den Vergleich von Crizotinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) ein HR von 0,85 (95%-KI: 0,66-1,10) mit dem zugehörigen p-Wert von 0,228. Die medianen Überlebenszeiten betragen 21,7 Monate (Crizotinib) bzw. 21,9 Monate (Chemotherapie). Die 6-Monats- und 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten betragen 87% und 70% für Patienten im Crizotinib-Arm und 84% bzw. 67% für Patienten im Chemotherapie-Arm.</p> <p>Das Studienprotokoll der Zulassungsstudie A8081007 sah vor, dass Patienten nach Erleiden eines Progresses auf alternative Folgethera-</p>	<p><u>Stark eingeschränkte Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts</u></p> <p>Bereits zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatte ein hoher Anteil an Patienten (62 %) im Studienverlauf aus der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt (hier bezeichnet als „Cross-over“). Dieses Problem hat sich im Verlauf der Studie PROFILE 1007 verstärkt, da der Anteil der Patienten von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt gestiegen ist. Für die finalen Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bedeutet dies, dass bei einem derart hohen Anteil von Patienten mit Cross-over die Aussagekraft des vorliegenden Ergebnisses der Intention-to-treat (ITT)-Analyse derart stark eingeschränkt ist, dass der Behandlungseffekt von Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel nicht erfasst werden kann. Für die Endpunkte der Nebenwirkungen bedeutet der hohe Anteil an Patienten mit Cross-over, dass ab dem 2. Datenschnitt praktisch nur noch ein Arm der Studie - der Interventions-Arm – allein mit Daten zu Nebenwirkungen beitrug. Dem liegt zugrunde, dass die weitere Behandlung und die Beobachtung der Patienten des Chemotherapie-Arms nach Cross-over von der Studie PROFILE 1007 in die einarmige</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prien wechseln konnten. Insbesondere ist der Wechsel zum Beispiel nach Progression auf die jeweils alternative Studienmedikation (auf die ein Patient in der Studie gerade nicht randomisiert worden war), was auch als „<i>treatment switching</i>“ bezeichnet wird, für die Ableitung eines Behandlungseffektes relevant, da in einer solchen Situation die Schätzung des Behandlungseffektes bezüglich des OS nicht mehr unverzerrt möglich ist.</p> <p>Der Anteil der Patienten im Chemotherapie-Arm, die direkt nach Progression Crizotinib erhalten, ist deutlich größer (151 Patienten, 87%) als derjenige der Patienten, die vom Crizotinib-Arm nach Progression direkt auf eine nachfolgende Chemotherapie wechseln (39 Patienten, 23%) (6).</p> <p>Unter der Voraussetzung eines bestehenden positiven Therapieeffektes unter Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie führen die dargestellten quantitativen Verhältnisse des Therapiewechsels in der vorliegenden Zulassungsstudie A8081007 zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes von Crizotinib auf das Gesamtüberleben. In der primären Analyse für das Gesamtüberleben wird diese Verzerrung nicht berücksichtigt, da hierbei gemäß dem ITT-Prinzip jeder Patient der Behandlungsgruppe zugehörig ausgewertet wird, in die er zu Studienbeginn randomisiert wurde.</p> <p>Aus diesem Grund wurde im statistischen Analyseplan zusätzlich zur primären Analyse die Durchführung einer Methode festgelegt, die ei-</p>	<p>Studie A8081005 verlegt wurden. Die Patienten des Crizotinib-Arms wurden dagegen in der Studie PROFILE 1007 weiterbehandelt und für alle Endpunkte inklusive Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Die Einschränkungen in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Nebenwirkungen bestanden zwar bereits zum 1. Datenschnitt, haben sich zum 2. Datenschnitt jedoch weiter vergrößert. Infolge der erheblich eingeschränkten Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts können aus diesen neuen Daten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. In der Konsequenz basiert die vorliegende Bewertung auf den Ergebnissen, die bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen. Ergänzend werden die Informationen zum Cross-over im Studienverlauf in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die Ergeb-</p>

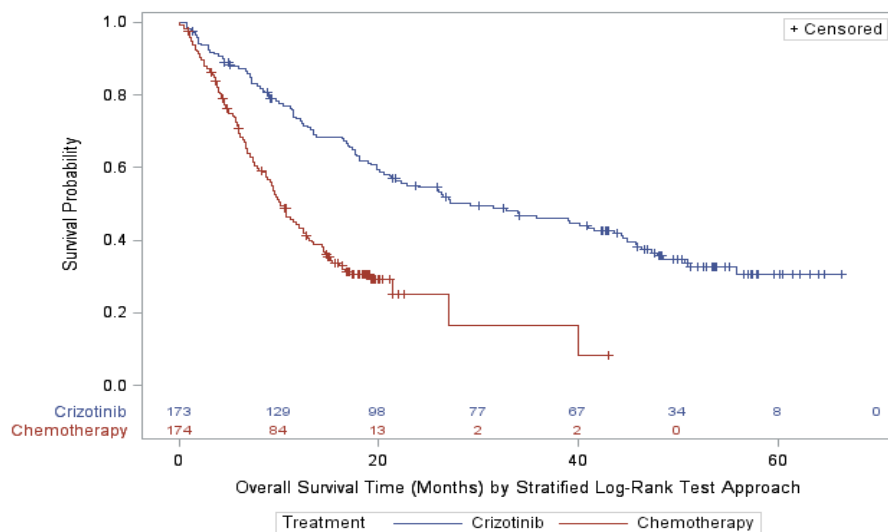
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen solchen <i>Switching</i>-Effekt berücksichtigt und den Effekt für das Gesamtüberleben entsprechend adjustiert. Das <i>Rank-Preserving Structural Failure Time Modell</i> (RPSFTM) (7) bietet die Möglichkeit, den <i>Switching</i>-Effekt (in beide Richtungen) zu adjustieren, um einen möglichst unverzerrten Schätzer (bzgl. des ungleichmäßigen <i>Switching</i>) des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben zu erhalten. Damit kann das RPSFTM als Sensitivitätsanalyse bezüglich der generellen Analyse des OS, die die Zusatzinformation des Therapiewechsels nicht berücksichtigt, eingestuft werden. Ein methodischer Vorteil der RPSFT-Modellierung besteht darin, dass bei der Anwendung auf Daten aus RCT (wie sie hier vorliegt) die wichtigste Voraussetzung a priori sehr gut erfüllt ist: Die Behandlungsgruppen müssen balanciert sein bezüglich der (bekannten und unbekannt) prognostischen Faktoren, da RPSFTM die Randomisierung der Studie nicht „bricht“. Eine zweite wichtige methodische Voraussetzung ist die Annahme eines „konstanten Behandlungseffektes“, d.h. ein bestimmter Behandlungseffekt wird als unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe des Arzneimittels angesehen. Wie gut diese Voraussetzung erfüllt ist, kann i.d.R. nicht überprüft werden. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass es im vorliegenden Indikationsgebiet zwischen dem Effekt einer Crizotinib-Gabe als Zweitlinientherapie (randomisierte Patienten im Crizotinib-Arm) oder als Drittlinientherapie (Patienten, die zum Chemotherapie-Arm randomisiert worden waren nach ihrem Therapiewechsel auf Crizotinib) kein großer Unterschied zu erwarten sein wird. Dies auch deshalb, da es sich für die Studie A8081007 jeweils um eine Erstbe-</p>	<p>nisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem 1. Datenschnitt (30.03.2012) der Studie PROFILE 1007. Zu diesem Zeitpunkt war bereits ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt („Cross-over“). Im weiteren Studienverlauf nahm das Cross-over weiter zu, so ist der Anteil der Patienten von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt (31.08.2015) gestiegen. Die hierdurch hervorgerufene potenziell starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlung mit Crizotinib bei den vorbehandelten Patienten im Indikationsgebiet handelt, so dass die spezifische Aktivität von Crizotinib auf das ALK-positive Tumorgewebe jeweils uneingeschränkt und für beide Gruppen initial ansetzen kann. Weitere Voraussetzungen, wie etwa eine Ausgeglichenheit bezüglich unbekannter prognostischer Faktoren, sind nicht mit RPSFTM verbunden. Das Zutreffen einer solchen Voraussetzung wäre auch nicht überprüfbar. Jedoch ist gerade diese Voraussetzung (wie sie zum Beispiel bei einer alternativen Adjustierungsmethode, der „<i>inverse probability of censoring weights</i>“ – Methode (IPCW), erfüllt sein muss) bei RPSFTM nicht erforderlich. Insofern ist RPSFTM die im vorliegenden Kontext mit hoher Wahrscheinlichkeit am besten geeignete Adjustierungsmethode.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der RPSFTM-Methodik sowie die Ergebnisse und graphische Darstellungen finden sich im „<i>Technical Report for Evaluating the Impact of Follow-Up Therapy on Overall Survival in Study A8081007 at the Time of Interim Overall Survival Analysis</i>“ (6).</p> <p>Als adjustierten Schätzer für den Behandlungseffekt für den Vergleich Crizotinib versus Chemotherapie ergab sich mittels RPSFTM ein statistisch signifikantes Hazard Ratio von 0,38 zugunsten von Crizotinib (95% Bootstrap-KI: 0,04 – 0,99, $p < 0,0001$, stratifizierter Log-Rank-Test). Dieser deutliche Behandlungseffekt aus dem adjustierten Schätzer unterstützt die Vermutung, dass der unadjustierte Schätzer für das Hazard Ratio bezüglich des Gesamtüberlebens gemäß der</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>primären ITT-Analyse durch die stark unterschiedlichen <i>Switching</i>-Anteile in den beiden Behandlungsarmen im Sinne einer Unterschätzung des Therapieeffektes von Crizotinib stark verzerrt ist.</p> <p>Die nachfolgende Abbildung zeigt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven, die sich nach Adjustierung gemäß des RPSFTM-Ansatzes ergeben. Dabei ist ein deutliches „Auseinanderdriften“ beider Kurven zu sehen mit einem sehr deutlichen Überlebensvorteil unter Crizotinib. Während die adjustierte mediane Überlebenszeit im Crizotinib-Arm bei ca. 27 Monaten liegt, beträgt der entsprechende Schätzwert für den Chemotherapie-Arm ca. 10 Monate.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

Abbildung: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RPSFTM-adjustierte Analyse für Therapiewechsel



Die dargestellten numerischen Ergebnisse der adjustierten OS-Analyse mittels RPSFTM und die graphische Veranschaulichung des adjustierten Behandlungseffektes hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen, dass tatsächlich eine Verzerrung zuungunsten von Crizotinib

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei (unadjustierter) Analyse des OS basierend auf dem ITT-Prinzip vorliegt. Daraus folgt – wie eingangs schon beschrieben –, dass ein positiver Therapieeffekt von Crizotinib auf OS vorliegt, der sich aber durch den verzerrenden Einfluss der stark unterschiedlichen Raten an Therapiewechseln in der unadjustierten Analyse zum Gesamtüberleben (ITT-Analyse) nicht abbilden lässt. Auch die EMA erkennt diesen Zusammenhang an, indem sie die Ergebnisse der RPSFTM-Analyse für das Gesamtüberleben ausführlich im CHMP Typ-II Variation Report zu Crizotinib würdigt (4). Darin wird das Ergebnis – analog wie zuvor ausgeführt – wie folgt interpretiert: „<i>Survival results have been confounded by crossover from chemotherapy to crizotinib and from crizotinib to chemotherapy</i>” (4). Die Ergebnisse der RPSFTM-Analyse werden daraufhin im Detail zusätzlich in den Text zu den Studienergebnissen hinsichtlich des OS im Risk Management Plan (RMP) aufgenommen (4).</p> <p>Das IQWiG bewertet die RPSFTM-Ergebnisse jedoch nicht, da nach seiner Auffassung die Publikation von Latimer et al. 2016 (8) zeigt, dass auch für die RPSFTM-Methode der Anteil an Therapiewechseln die Größe der Verzerrung maßgeblich beeinflusst. Jedoch zeigt sich u.E. aus der Publikation, dass für die RPSFTM-Methode selbst sehr hohe Anteile an Therapiewechseln (von bis zu 70% aller Studienpatienten bzw. in der Simulationsstudie von bis zu 94% der noch unter Risiko stehenden Patienten) zu Verzerrungen von maximal 3% führen. Damit schneidet diese Methode in der Simulationsstudie sehr gut ab</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und diese maximale relative Verzerrung von 3% sollte u.E. auch nicht dazu führen, dass die hier vorgelegten, sehr aussagekräftigen Ergebnisse der RPSFTM-Methode als Sensitivitätsanalyse gar nicht bewertet und diskutiert werden.	
	<p>Anmerkung: Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und der Morbidität (PRO)</p> <p>Von der Studie A8081007 liegen patientenberichtete Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben wurden. Für diese Endpunkte hat Pfizer im Nutzendossier detaillierte Auswertungen vorgelegt: „Responder-Analysen“ und – im Vergleich zur Nutzenbewertung von 2013 neue – „Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung“ (time-to-deterioration). Die den beiden Analyseverfahren zugrunde liegenden Sichtweisen können beide einen patientenrelevanten Zusatznutzen abbilden, in dem sie einerseits relevante Verbesserungen („Responder-Analysen“) sowie andererseits relevante Verringerung der Lebensqualität bzw. Morbidität („Zeit bis zur Verschlechterung“) berücksichtigen (9). Im Rahmen der Erstbewertung wurden sowohl vom IQWiG („adäquates Vorgehen zur Interpretation von Skalen“) (10) als auch vom G-BA (2) die „Responder-Analysen“ für einen Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib herangezogen. Pfizer betont, dass die nun neu vorgelegten Ergebnisse der „Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung“ den Zu-</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Symptomatik</u></p> <p>Zur Bewertung der Therapieeffekte auf die Symptomatik liegen die Daten der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 vor. Der Bewertung liegen Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium zugrunde. Bei den Symptomen Atemnot, Schmerz, Husten, Müdigkeit und Appetitverlust zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie.</p> <p>Hinsichtlich der Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich anhand des kombinierten Endpunkts aus Atemnot, Schmerz und Husten ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizotinib.</p> <p>Zusammengenommen ergibt sich in Bezug auf die Symptome Atemnot, Schmerz und Husten ein Zusatznutzen, der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>satznutzen basierend auf den „Responder-Analysen“ (2) mit gleichem Ausmaß des Zusatznutzens bestätigen. Die zwei Operationalisierungen geben ein vollständiges Bild der Behandlungseffekte von Crizotinib auf die patientenberichteten Endpunkte durch die Berücksichtigung beider Effekt-Richtungen (Verbesserung bzw. Verschlechterung) wider, daher verwendet Pfizer beide zur Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens.</p> <p>Somit beurteilt Pfizer beide Auswertungen als relevant im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib. Das Argument des IQWiG, dass die „Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung“ „post hoc“ durchgeführt wurden (1), trifft auch auf die „Responder-Analysen“ zu: beide Auswertungen wurden extra für das Nutzendossier vorgenommen und nicht a priori im statistischen Analyseplan zur Studie A8081007 definiert. Im Rahmen von klinischen Prüfungen sind a priori spezifizierte Auswertungen unerlässlich (11). In der evidenzbasierten Medizin stellen „post hoc“-Analysen ein reguläres Vorgehen dar und im Rahmen der Nutzenbewertung werden nachträgliche, zusätzliche durchgeführte Analysen der relevanten Studien regelhaft sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA bewertet, die gemäß der Verfahrensordnung des G-BA notwendig sind (12, 13). Der Begriff „post hoc“ ist in der Nutzenbewertung nicht von Bedeutung.</p> <p>Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte stehen hierbei auf der Grundlage des 1. Datenschnitts (vom 30.03.2012) zur Verfügung, der die Basis der finalen Analyse für den primären Endpunkt PFS ist (5).</p>	<p>mit "beträchtlich" quantifiziert wird. Weil Ausgangswerte von 33 bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 eine gering ausgeprägte Symptomatik bedeuten und die beobachteten Mittelwerte durchgehend unter oder nur geringfügig über diesem Wert lagen, werden die mittels der Fragebögen erfassten Symptome als nicht schwerwiegende Symptome eingeschätzt.</p> <p>Dennoch handelt es sich bei den Symptomen Husten und insbesondere bei Atemnot und Schmerz vor dem Hintergrund der Grunderkrankung um für den Patienten bedeutsame Symptome. Zudem sind die Effektstärken zu berücksichtigen, die eine deutliche Verbesserung aufzeigen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Zur Bewertung der Therapieeffekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen die Daten aus den Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vor. Die Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium zeigen für 5 von 6 Skalen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Crizotinib. Nur für die kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angesichts der Effektstärken, die, wenngleich zwischen den einzelnen Skalen variiere-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analog – und in Harmonie – mit den Ergebnissen zum primären Endpunkt PFS stellen die Ergebnisse zu PRO vom 1. Datenschnitt die finalen dar (5). Im finalen Studienbericht zur A8081007 sind gemäß der EMA-Auflagen zur bedingten Zulassung neue Ergebnisse zur Wirksamkeit (d.h. für den Endpunkt Gesamtüberleben) und Sicherheit (3) berichtet. Somit sind alle für die Nutzenbewertung verfügbaren Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten im Dossier dargestellt.</p>	<p>rend, auf eine deutliche und nicht nur moderate Verbesserung der Lebensqualität schließen lassen, und unter Berücksichtigung der einheitlichen Effektrichtung bei allen statistisch signifikanten Unterschieden, ergibt sich auf Endpunktebene für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird.</p>
	<p>Anmerkung: Bewertung der Nebenwirkungen</p> <p>An dieser Stelle soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die EMA zur Umwandlung in eine reguläre Zulassung umfassende klinische Daten zur Unbedenklichkeit gefordert hat, die der G-BA auch in den Tragenden Gründen zur Befristung genannt hat. Dieser Evidenz-Forderung ist Pfizer im Rahmen des Nutzendossiers mit der Darstellung Ergebnisse der Nebenwirkungen des 2. Datenschnitts nachgekommen.</p> <p>Umfangreiche Analysen zu den wichtigsten Nebenwirkungskategorien (unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten) und zu spezifischen Nebenwirkungen von besonderer Relevanz für Crizotinib sowie die zVT (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) wurden im Nutzendossier ausführlich dargestellt. So wurden deren Auftretenshäufigkeiten (inkl. von Schätzern</p>	<p>Nebenwirkungen</p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens einmal von einem unerwünschten Ereignis betroffen war, sowohl unter der Behandlung mit Crizotinib und als auch unter der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p>Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) traten unter Crizotinib bei Betrachtung der Ereignisraten ohne Zeitadjustierung signifikant mehr SUE auf (absolute Differenz: +13,8 %). Der signifikante Unterschied bleibt auch nach Abzug der fatalen SUE wegen Progress bestehen. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich demgegenüber kein signifikanter Unterschied für den Endpunkt „SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress“.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des „Effektes“ zwischen den Behandlungsarmen) sowie time-to-event-Analysen basierend auf dem 2. Datenschnitt vorgelegt.</p> <p>Das IQWiG führt zusammenfassend zu den vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen aus, dass diese nicht sinnvoll interpretierbar wären. Sie würden im Vergleich zu den Ergebnissen des 1. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse liefern.</p> <p>Im Gegensatz zum IQWiG sieht Pfizer die Ergebnisse der time-to-event-Analysen des 2. Datenschnitts als interpretierbar an. Es wurde bisher vom IQWiG mehrfach in Situationen mit unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen diese Analyseverfahren anerkannt und in diesen Situationen für eine valide Nutzenbewertung herangezogen (siehe bspw. (14)). Dahingehend positioniert sich auch ganz generell eine methodische Publikation von IQWiG-Mitarbeitern, die sich mit der Analyse von Nebenwirkungen im Rahmen von Nutzenbewertungen beschäftigt: <i>„In summary, for an appropriate benefit assessment of drugs, adequate survival time methods accounting for time dependencies and duration of follow-up are required, not only for time-to-event efficacy endpoints of clinical trials but also for adverse events.“</i> (15).</p> <p>Wegen der Eigenschaften von time-to-event-Analysen ist es nicht zutreffend, dass die time-to-event-Analysen zum 2. Datenschnitt „stärker verzerrt wären“ als die zum 1. Datenschnitt. Die Betrachtung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines (unerwünschten) Ereignisses bleibt (in</p>	<p>Für den Endpunkt „SUEs ohne fatale SUE“ liegt kein signifikanter Unterschied vor. Angesichts der rapiden Krankheitsprogression und unter Berücksichtigung, dass fatale SUE bereits in den Endpunkt Gesamtüberleben eingehen, wird die Nicht-Berücksichtigung von fatalen SUE bzw. fatalen SUE wegen Progress als eine adäquate Betrachtungsweise in der Bewertung der SUE eingeschätzt.</p> <p>Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied, mit einer absoluten Differenz von 10,8 % mehr Ereignissen, zuungunsten der Behandlung mit Crizotinib vor. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt.</p> <p>In der Auswahl häufiger UEs zeigen sich statistisch signifikant unterschiedliche Effekte sowohl zuungunsten als auch zugunsten von Crizotinib. Die unter Crizotinib stark vermehrt auftretenden Sehstörungen (absolute Differenz: +50,5 %) sind hierbei hervorzuheben. Allerdings handelt es sich überwiegend um Sehstörungen der Schweregrade 1 und 2 (CTCAE-Klassifikation).</p> <p>Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der PROFILE</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>puncto aktualisierter Datenschnitte) so lange sinnvoll, als nicht alle Patienten (mindestens) ein solches Ereignis erlitten haben. Da jedoch bei weitem weder zum 1. Datenschnitt noch zum 2. Datenschnitt alle Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis bezüglich eines jeden aller analysierten Nebenwirkungskategorien hatten, sind diese Analysen bei fortgeschrittener Beobachtungs- und Behandlungsdauer sinnvoll und aussagekräftig – auch im Rahmen der Nutzenbewertung.</p> <p>Zudem präferiert das IQWiG regelhaft in Nutzenbewertungen für alle Dimensionen des patientenrelevanten Zusatznutzens die längere Behandlungsdauer gegenüber einer kürzeren.</p>	<p>1007-Studie, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen, als hoch verzerrt anzusehen sind. Wenngleich Unsicherheiten bezüglich der Validität der vorgelegten zeitadjustierten Auswertung bestehen, so handelt es sich um eine mögliche Option, dem Ungleichgewicht bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zu begegnen. Unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte, und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt nicht als schwerwiegend eingestuft.</p> <p>Der G-BA merkt an, dass im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die vorliegende Nutzenbewertung als weitere Auswertungsmethode Time-to-Event-Analysen herangezogen wurden. Allerdings nur für die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, der, wie oben beschrieben, erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit aufweist. Vor diesem Hintergrund wären Time-to-Event-Analysen zusätzlich für die Ergebnisse des 1. Datenschnitts wünschenswert gewesen.</p>
	<p>Anmerkung: Bewertung der Herleitung der Patientenzahlen</p> <p>Das IQWiG bewertet die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation aus Modul 3 des Nutzendossiers als verständlich und rechnerisch nachvollziehbar, diskutiert jedoch einige Kritikpunkte im Detail, die im</p>	<p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversiche-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnis seiner eigenen Berechnungen zu einer Erhöhung der GKV-Patientenzahl für Crizotinib in der Indikation um das drei- bis vierfache führt. Dieser Anstieg der GKV-Zielpopulation – gegenüber den eigenen Berechnungen und auch im Vergleich zu bisherigen Beschlüssen des G-BA im identischen Anwendungsgebiet – erscheint nicht plausibel und nicht sachlich gerechtfertigt. Im Folgenden soll auf die Hauptkritikpunkte des IQWiG jeweils eingegangen werden.</p> <p>Zunächst erkennt das IQWiG, den für die Herleitung der Patientenzahl im Dossier gewählten Ansatz an, zu den prävalenten Patienten nicht die gesamte Anzahl der inzidenten Patienten hinzuzuzählen. Es ist einzusehen, dass nicht alle dieser Patienten auch in dem Jahr der Diagnosestellung noch eine Zweitlinientherapie beginnen können, da die Patienten, die vorher versterben und die Patienten, die noch nicht mit einer Zweitlinientherapie beginnen, aus dem Kollektiv herausfallen. Bisher hat das IQWiG in analogen Bewertungen immer 100% der inzidenten Patienten hinzugezählt, erkennt nun aber an, dass es weniger als 100% sind. Jedoch wird keine Angabe oder Abschätzung für einen plausiblen Wert vom IQWiG vorgenommen, sondern dann doch wieder mit 100% der inzidenten Patienten in der Summe gearbeitet.</p> <p>Pfizer hatte eine begründete Abschätzung getroffen, indem eine (plausible) zeitliche Gleichverteilung des Auftretens von Erstdiagnosen im Jahresverlauf zugrunde gelegt wurde. Um eine Unter- und eine Obergrenze (und damit eine Spannweite) spezifizieren zu können, wurde im Dossier davon ausgegangen, dass die im Jahresverlauf zu-</p>	<p>rung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013 zugrunde gelegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Im Dossier ermittelt der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation, bei der eine Chemotherapie angezeigt ist, eine Spannweite von ca. 80 bis 430 Patienten, und für die Patientenpopulation, bei der eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ca. 2 bis 7 Patienten. Das IQWiG gelangt in seiner Bewertung dieser Zahlen zu der Beurteilung, dass die so berechnete Zielpopulation eine Unterschätzung darstellt, da diese durch mehrere Berechnungsschritte zu stark eingeschränkt wird.</p> <p>Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ist die Quelle, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogen wird, mit Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität behaftet. Zudem geht der G-BA davon aus, dass der Anteil der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung potenziell größer sein kann, als es durch die Herleitung der Patientenzahl im Dossier abgebildet wird. Dem liegt zugrunde, dass die Zulassung von Crizotinib auf die Erstlinienbehand-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erst neudiagnostizierten (mindestens) 25% der Patienten (entsprechend dem Zeitraum der Neudiagnosen der ersten drei Monate eines Jahres) mit hoher Wahrscheinlichkeit in diesem Jahr noch mit einer Zweitlinientherapie beginnen könnten. Dadurch ist also mit 25% der Neudiagnostizierten eines Jahres eine plausible Untergrenze basierend auf dem Behandlungsablauf definiert.</p> <p>Das andere Extrem sind Patienten, die spät im Jahresverlauf ihre Lungenkrebsdiagnose erfahren. Für diese wird es sehr unwahrscheinlich, dass sie noch im gleichen Kalenderjahr ihrer Diagnose mit einer Zweitlinientherapie beginnen können. In der für diesen Ableitungsschritt relevanten Patientenpopulation aller NSCLC-Patienten (d.h. Patienten aller Stadien) werden – zumindest teilweise, d.h. eben stadienabhängig – zuerst kurative Therapien eingesetzt (Operation, Strahlentherapie), sodann muss eine systemische Erstlinientherapie absolviert sein und erst danach kann (per definitionem) mit einer Zweitlinientherapie begonnen werden kann. (Anmerkung: Die Patienten, die nicht mehr im Diagnose-Kalenderjahr mit der Zweitlinientherapie beginnen, gehen ja automatisch in die Zahl der prävalenten Patienten ein und sind dadurch bereits mitgezählt, bleiben also insgesamt keinesfalls unberücksichtigt.) Als eine realistische Annahme für diese Patienten-Teilpopulation, die sicherlich auch noch eher zu hoch angesetzt sein dürfte, aber dadurch gerade den Zweck der Abschätzung einer Obergrenze erfüllt, wurden hier die zeitlich letzten 25% der inzidenten Patienten (entsprechend dem Zeitraum der Neudiagnosen</p>	<p>lung erweitert wurde und auf der Grundlage aktueller Leitlinien Crizotinib bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Diese Einschätzung geht aus den Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren hervor.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Auffassung, dass die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen keine bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 02. Mai 2013 darstellt, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.</p> <p>Bezugnehmend auf die oben geführte Diskussion zum Anteil der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ist allerdings davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet heutzutage geringer ist, als zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der letzten drei Monate eines Jahres) angesetzt. Daraus ergeben sich die im Dossier verwendeten 25% (Untergrenze) bis 75% (Obergrenze) der in einem Jahr (hier: 2015) neudiagnostizierten Lungenkrebspatienten, die für die GKV-Population zu berücksichtigen sind. Pfizer hält nach wie vor die getroffenen Annahmen in Relation zum Behandlungsablauf nach Diagnosestellung für gut begründet und plausibel. Die Variante des IQWiG, die Überlegungen plausibel zu finden, dann aber doch 100% einzubeziehen, überzeugt nicht. Wenn, dann könnten diese 100% allenfalls eine Obergrenze darstellen und nicht gleichzeitig eine Untergrenze oder ein realistischer Erwartungswert. Jedoch bleibt es ganz unmittelbar evident, dass die 100% nicht erreicht werden können. Daher sollte hierzu eine Korrektur erfolgen.</p> <p>Weiterhin folgt das IQWiG nicht den Ausführungen im Nutzendossier, was den Anteil der getesteten Patienten betrifft, die aufgrund ihres bekannten ALK-Status für eine Behandlung mit Crizotinib überhaupt in Frage kommen. Es dürfte unstrittig sein, dass generell nicht alle Patienten bezüglich der molekulargenetischen Treibermutationen bzw. Genrearrangements getestet werden. Dies ergibt sich u.a. auch daraus, dass selbst hinsichtlich der schon länger bekannten EGFR-Mutation des NSCLC und der dafür vorhandenen zahlreichen gezielten Therapeutika auch aktuell keine Teststraten von 100% der Patienten erreicht werden – obwohl dies, ebenso wie für den ALK-Status, die aktuellen Leitlinien (und auch schon seit einiger Zeit) generell empfehlen (16). Das IQWiG nimmt stattdessen 100% aller Patienten mit ALK-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>positivem NSCLC an, da es aussagt, dass „Grundsätzlich alle Patienten mit positivem ALK-Mutationsstatus für eine Behandlung mit Crizotinib infrage kommen.“ (1). Dies ist auch richtig, übersieht aber die Tatsache, dass eben nur getestete Patienten diesbezüglich überhaupt beurteilbar sind und somit mit Crizotinib behandelt werden dürfen: gemäß Fachinformation muss vor Beginn der Therapie mit Crizotinib der ALK-positive NSCLC-Status durch ein akkurates und validiertes ALK-Nachweisverfahren festgestellt worden sein (17). Insofern ist für eine Abgrenzung der tatsächlich mit Crizotinib behandelbaren Patienten die Testrate zu berücksichtigen, was Pfizer in den Darstellungen mit einer begründeten Untergrenze von 60% auch getan hat. Als Obergrenze sind im Nutzendossier 100% verwendet worden, die jedoch aus Sicht von Pfizer eine deutliche Überschätzung darstellen.</p> <p>Es wird also hierzu gefordert, dass auch in diesem Berechnungsschritt außer einer (definitiv nicht erreichbaren) absoluten Obergrenze auch eine Untergrenze für die Testrate bezüglich des ALK-Translokationsstatus für die Berechnung der GKV-Zielpopulation verwendet wird.</p> <p>Ein weiterer Aspekt, der hier diskutiert werden soll, ist der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS 2, der für eine Behandlung mit Chemotherapie in Frage kommt. Dieser Anteil ist schwierig zu bestimmen, wie auch die Diskussionen dazu im Rahmen der Erstbewertung von Crizotinib bei vorbehandelten Patienten im Indikationsgebiet gezeigt haben (18). Der G-BA hat in der Arzneimittelrichtlinie 2013 dazu unter</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rückgriff auf Daten aus einer australischen Screening-Studie (19) und dem Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2 in der Zulassungsstudie A8081007 einen Anteil von 42% der Patienten im Indikationsgebiet mit einem ECOG-PS 2 angesetzt (dieser Wert wurde durch eigene Rückrechnung aus der AM-RL (18) ermittelt). Dieser Wert wurde im Nutzendossier als Untergrenze eingesetzt, da es u.a. aus Versorgungsdaten aus Deutschland Daten gibt, dass der Anteil im Versorgungsalltag deutlich über diesen 42% liegt. Auch aktuelle deutsche Leitlinien empfehlen die Standardchemotherapie bei Patienten mit ECOG-PS 2 generell (16).</p> <p>Insofern scheint die erstmalig so getroffene Wahl des IQWiG, bezüglich des Anteils der Patienten mit ECOG-PS 2, die mit Chemotherapie behandelt werden, lediglich die natürlichen Extrema als Untergrenze (0%) bzw. Obergrenze (100%) einzusetzen, als nicht plausibel. Es sollte eine Überarbeitung auch dieses Aspekts der Berechnung der Größe der GKV-Patientenzahl im Indikationsgebiet erfolgen. Die Abweichungen zwischen den eigenen begründeten Berechnungsschritten und der sich daraus ergebenden Spannweite für die GKV-Zielpopulation führt zu einer deutlichen Überschätzung der Patientenzahl aus den Darstellungen des IQWiG. In der Quintessenz ermittelt das IQWiG eine Patientenzahl von 280 bis 1387 Patienten (für die Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist) im Vergleich zu 76 bis 427 Patienten aus den eigenen Berechnungen wie im Nutzendossier dargestellt (1). Diese deutliche Abweichung nach oben</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>scheint aus den drei zuvor dargestellten Aspekten nicht gut begründet zu sein. Außerdem ist diese Spannweite nicht plausibel: In der Arzneimittelrichtlinie zu Crizotinib in der Erstbewertung zu diesem Indikationsgebiet hat der G-BA für die GKV-Population der Patienten im Indikationsgebiet, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, einen Wert von ca. 340 Patienten angegeben (18). Diese Bestimmung erfolgte ca. Mitte 2013 und stimmt als Einzelwert ja prinzipiell gut mit der im hier vorliegenden Dossier abgeleiteten Spannweite überein. Jedoch bedeutet die Berechnung des IQWiG ein mehr als Vierfaches dieses vom G-BA verwendeten Wertes. Auf Basis der grundsätzlich weitgehend stabilen epidemiologischen Kenngrößen für das Auftreten des Lungenkrebses in Deutschland ist eine solche sprunghafte Erhöhung der Patientenzahl sicherlich auch im Jahr 2016 nicht zu erwarten.</p> <p>Dabei ist zu beachten, dass 2013 noch keine Zulassung für Crizotinib für die Erstlinientherapie vorlag und – da diese seit November 2015 nun vorliegt – die Größe der für eine Zweitlinientherapie mit Crizotinib im Jahr 2016 in Frage kommenden Patienten dahingehend für die hier diskutierte Bewertung des Nutzendossiers unter diesem Aspekt geringer sein sollte, als 2013.</p> <p>Analog zur Arzneimittelrichtlinie für Crizotinib aus dem Jahr 2013 (18) wurde im September 2015 im Rahmen der Nutzenbewertung zu Ceritinib in der identischen Indikation vom G-BA die GKV-Patientenzahl für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, mit 95 bis 448</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten bestimmt (20). Auch dieser Wert stimmt sehr gut mit den Angaben im hier diskutierten Nutzendossier überein (76 bis 427 Patienten (21)). Für die Anzahl der Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, hat der G-BA in dieser Arzneimittelrichtlinie 22 bis 106 Patienten festgestellt (20). Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung für Crizotinib, auf die sich diese Stellungnahme bezieht, 4 bis 257 Patienten ermittelt (1). Die Obergrenze dieser Teilpopulation ist somit laut IQWiG um einen Faktor von ca. 2,5 höher als die der entsprechenden Teilpopulation bei Ceritinib, was nicht plausibel erscheint.</p> <p>Dabei ist zu beachten, dass Ceritinib nur bei Patienten in der Zweitlinie zugelassen ist, die vorher bereits Crizotinib erhalten haben. Im Nutzendossier hat der Hersteller von Ceritinib jedoch angenommen, dass alle betroffenen Patienten (d.h. 100%) mit Crizotinib vorbehandelt worden sind. Dem hat weder das IQWiG in seiner Bewertung noch der G-BA widersprochen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass diese GKV-Patientenzahl, die der G-BA für Ceritinib in der dazugehörigen Indikation der Zweitlinienbehandlung ermittelt hat, identisch ist mit der Obergrenze der Patientenzahl für Crizotinib, wie sie der G-BA ermittelt hat.</p> <p>Da diese Festlegung des G-BA lediglich ein Jahr zurückliegt, ist für die vom IQWiG in der Nutzenbewertung für Crizotinib berechnete Patientenzahl festzustellen, dass eine dreifach höhere Patientenzahl sowohl für die Unter- als auch die Obergrenze im Vergleich zu den Angaben</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Nutzendossier nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, wurden im Nutzendossier 76 bis 427 Patienten im Bereich der GKV ermittelt (21). Die Angaben des IQWiG stellen aufgrund der Abweichungen auch zu vergleichbaren Feststellungen des G-BA offensichtlich eine sehr deutliche Überschätzung dar, die überprüft und korrigiert werden sollte.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte Nr. 440: Crizotinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), Auftrag A16-41. 2016.
2. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Crizotinib. 2013.
3. European Medicines Agency. EPAR - XALKORI. 2012.
4. European Medicines Agency. CHMP Type II variation assessment report XALKORI. 2016.
5. Pfizer. Clinical Study Report A8081007. Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of PF-02341066 versus Standard of Care Chemotherapy (Pemetrexed or Docetaxel) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a Translocation or Inversion Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus. Version: 2016 May 29. 2016.
6. Pfizer. Technical Report for Evaluating the Impact of Crossover on Overall Survival in Study A8081007. Version: Final 1.0. 2016 March 31. 2016.
7. Robins, JM, Tsiatis, AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics - Theory and Methods*. 1991;20:2609-31.
8. Latimer, NR, Abrams, KR, Lambert, PC, Morden, JP, Crowther, MJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in clinical trials: A follow-up simulation study. *Stat Methods Med Res*. 2016.
9. Leverkus, F. [Methodology for analysing quality-of-life data in the benefit assessment of pharmaceuticals]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014;108(2-3):111-9.
10. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 162: Addendum zum Auftrag A12-15. 2013(A13-13).
11. ICH. ICH harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials. E9. 1998.
12. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Lenvatinib. 2015.
13. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 17. März 2016. 2016.
14. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 396: Crizotinib – Addendum zum Auftrag A15-59. 2016 (A16-26).
15. Bender, R, Beckmann, L, Lange, S. Biometrical issues in the analysis of adverse events within the benefit assessment of drugs. *Pharm Stat*. 2016;15(4):292-6.
16. Griesinger, F, Eberhardt, W, Früh, M, Gautschi, O, Hilbe, W, Hoffmann, H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Leitlinie der DGHO, Stand Februar 2016. 2016.
17. Pfizer. Fachinformation: XALKORI 200/250 mg Hartkapseln. Stand: August 2016.
18. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Crizotinib. 2013.
19. 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.
20. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Ceritinib. 2015.

21. Pfizer Pharma GmbH. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®) - Neubewertung nach Fristablauf, Modul 3A; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1599/2016-06-27_Modul3A_Crizotinib.pdf [Zugriff am: 11.10.2016].

5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 24. Oktober 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Crizotinib/Xalkori >> 2016-07-01-D-240
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neubewertung nach Befristung</p> <p>Der pU hat für den Wirkstoff Crizotinib erstmalig zum 15. November 2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02. Mai 2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 02. Mai 2015 aus, die er mit Beschluss vom 16. April 2015 auf den 01. April 2016 und mit Beschluss vom 07. Januar 2016 auf den 01. Juli 2016 verlängerte. Die dazugehörige Literaturrecherche [1] wurde dementsprechend im April 2012 durchgeführt.</p> <p>In den vergangenen 4 Jahren sind mehrere Wirkstoffe in der Indikation „Lungenkarzinom“ durch den G-BA bewertet worden.</p> <p>So erhielt beispielsweise der PD1 Inhibitoren Nivolumab einen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel [2].</p> <p>Welche Möglichkeit bietet die Verfahrensordnung des G-BA bei Neubewertungen nach Fristablauf neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu verwenden, bzw. eine neue aktuelle Literaturrecherche zu der zVT aufzubereiten?</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Vergleichstherapie: Ist BSC in der Gruppe 2 noch adäquat?</p> <p>Mit der positiven Nutzenbewertung durch den G-BA zu dem PD1 Inhibitor Nivolumab [2] existieren Therapieoptionen, die auch für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand zumindest zu diskutieren wären.</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo:</u></p> <p>zu 1.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Ramucir-</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>umab, Vindesin, Vinorelbin.</p> <p>Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin</p> <p>zu 2.</p> <p>Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen. Bei der vorliegenden Erkrankung stellt die Strahlentherapie eine Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. bei ZNS-Metastasen eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung oder eine lokale einseitige stereotaktische Bestrahlung. Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit der Lokalisation und Symptomatik der Metastasen, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde.</p> <p>zu 3.</p> <p>Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach</p> <p>§ 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">– Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 und vom 20. Oktober 2016– Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">– Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015– Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 und vom 20. Oktober 2016– Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016– Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016 <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none">– Carboplatin: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie <p>zu 4.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie und Treibermutationen des Patienten. ALK-positive Tumoren sind in der Regel EGFR-negativ und weisen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf. Für Patienten, bei denen nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemothe-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rapie angezeigt ist, gilt eine Monochemotherapie als Standard. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Entscheidungskriterien, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden. Da ALK-positive Tumoren in der Regel EGFR-negativ sind, kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren, nicht in Betracht (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib).</p> <p>Nivolumab</p> <p>Nivolumab hat der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse einen bedeutenden Stellenwert. In den entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, festgestellt (platteneitheliale sowie nicht-platteneitheliale Histologie). Jedoch ist der Stellenwert von Nivolumab für die Subgruppe der Patienten mit ALK-positivem NSCLC, insbesondere in Bezug auf die hier vorliegende Behandlungssituation, in der noch keine AKL-spezifische Vortherapie erfolgte, unklar und nicht abschließend beurteilbar.</p> <p>Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung des G-BA im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel als Monotherapie.</p> <p>Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wurde in der Nut-</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zenbewertung des G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie festgestellt. Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, insbesondere auch nicht in Bezug auf das ALK-positive NSCLC.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p>Vergleichstherapie: Ist Docetaxel oder Pemetrexed in der Gruppe 1 noch adäquat?</p> <p>Mit der positiven Nutzenbewertung durch den G-BA zu dem PD1 Inhibitor Nivolumab [2] gegenüber Docetaxel stellt sich die Frage inwieweit Docetaxel noch der Therapiestandard ist.</p>	<p>s. obige Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Verfahren zu Dabrafenib [3] hatte der G-BA auch die zVT von Dacarbarzin auf Vemurafenib für die BRAF mutierten Patienten im Laufe des Verfahrens umgestellt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V ; Vorgang: 2012-11-15-D-040 Crizotinib ;Stand: April 2012
- [2] Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) Beschlussdatum: 04.02.2016, Inkrafttreten: 04.02.2016
- [3] Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dabrafenib ; Beschlussdatum: 03.04.2014 / Inkrafttreten: 03.04.2014

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	24.10.2016
Stellungnahme zu	Crizotinib / Xalkori®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung:</p> <p>Als erster spezifischer Inhibitor der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK) wurde Crizotinib im Jahr 2012 für die Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) zugelassen (1). Die Geltungsdauer des Beschlusses für die Nutzenbewertung in dieser Indikation hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bis zum 1. Juli 2016 befristet (2). Am 4. Oktober 2016 hat der G-BA auf seiner Website den Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Neubewertung von Crizotinib nach Fristablauf veröffentlicht. Zu diesem Bericht nimmt Novartis als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß § 92 Abs. 3a SGB V im Folgenden Stellung.</p> <p>Allgemeine Anmerkungen:</p> <p>Wie bereits im Rahmen der Erstbewertung schließt das IQWiG das progressionsfreie Überleben (PFS), wie in der Studie PROFILE 1007 erhoben, auch bei der Neubewertung nicht in die Nutzenbewertung von Crizotinib ein, da es weder als Surrogatendpunkt noch als patientenrelevanter Endpunkt zu werten sei.</p> <p>Aus Sicht von Novartis stellt die Verzögerung der Krankheitsprogression, wie schon in früheren Verfahren dargestellt, für Patienten im zu untersuchenden Indikationsgebiet, bei denen eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist und bei denen deshalb die Palliation im Vordergrund steht, ein zentrales Therapieziel dar (3). So geht dem Tod im Allgemeinen eine Progression der Erkrankung voraus (4;5). Durch das Fortschreiten</p>	<p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Crizotinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Chemotherapie-Behandlungsgruppe statistisch signifikant verlängert: 7,7 versus 3,0 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,487 [0,371; 0,638], p <0,0001).</p> <p>Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente (Tumorprogression) erfolgte nicht</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Erkrankung kommt es außerdem zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen wie Bluthusten, Atemnot, Schmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit, die mit einem allgemeinen Verlust an Lebensqualität sowie Einschränkungen in Bezug auf die Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben assoziiert sind (6;7). Auch die zunehmende Metastasierung führt zu einer steigenden Krankheitslast für den Patienten, beispielsweise bedingt durch die häufig sehr schmerzhaften, teilweise frakturgefährdeten Knochenmetastasen bzw. Hirnmetastasen, die eine oft ausgeprägte zentralnervöse Symptomatik hervorrufen (8-11). Daneben können alleine aufgrund des Wissens um die drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten (12). Umgekehrt kann durch den Einsatz von Therapien, die die Tumorprogression hemmen, oftmals eine Stabilisierung der Tumorsymptomatik erreicht werden (6). Da eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit für den Patienten wertvoll ist, weist ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung somit einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf. Des Weiteren können Folgetherapien, die mit dem Tumorprogress eingeleitet werden müssen und möglicherweise mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind, hinausgezögert werden, was für die Patientinnen und Patienten ebenfalls als direkter Nutzen der Therapie erfahrbar ist. Nicht zuletzt ist für die Betroffenen auch die Wahrnehmung, dass die aktuelle Therapie wirkt und die Erkrankung stabil bleibt, ein nicht zu unterschätzender Faktor für die psychische Stabilität (13). Die Zeit, die der Patient ohne Tumorprogression und damit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann, sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu werten (12).</p> <p>Tatsächlich zeigen Bridges und Kollegen in einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aus Patientensicht als direkter Vorteil wahrgenommen wird (14). Ähnliche Beobachtungen machen auch Mühlbacher und</p>	<p>symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bethge, die anhand eines Discrete Choice Experiments mit 211 NSCLC-Patienten im Stadium IV in Deutschland belegen, dass aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind (15). Dementsprechend gehört die Messung des progressionsfreien Überlebens inzwischen bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard (16). Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht dem progressionsfreien Überleben in ihrer Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ per se eine direkte Patientenrelevanz zu: "Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“ (17).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das PFS ein Endpunkt von unmittelbarer Patienten- sowie Therapierelevanz ist, der somit im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib ebenfalls berücksichtigt werden muss.</p> <p>Literatur:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Shaw AT et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385-94. DOI: 10.1056/NEJMoa12148862. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2447/2016-01-07_AM-RL-XII_Crizotinib_2012-11-15-D-040_Fristverl%C3%A4ngerung_BAnz.pdf, aufgerufen am	

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>14.10.2016</p> <ol style="list-style-type: none">3. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(9):1008-14.4. Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. <i>Stat Methods Med Res.</i> 2008;17(5):515-8.5. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? <i>Ann Oncol.</i> 2010;21(12):2324-32.6. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzb erg 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. <i>J Thorac Oncol.</i> 2008;3:30-6.7. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. <i>BMJ open.</i> 2014;4:e005762.8. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. <i>Pneumologie.</i> 2010;64 Suppl 2:e1-164.9. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. <i>Front Oncol.</i> 2014;4:248.	

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>10. Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. <i>Onkologie</i>. 2013;36(suppl 4)(Suppl. 4):2-6.</p> <p>11. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. <i>Ther Adv Med Oncol</i>. 2014;6(3):101-14.</p> <p>12. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. <i>Br J Cancer</i>. 2004;91(3):504-11.</p> <p>13. 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? <i>Transl Lung Cancer Res</i>. 2012;1(1):26-35.</p> <p>14. 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. <i>Lung Cancer</i>. 2012;77(1):224-31.</p> <p>15. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. <i>Eur J Health Econ</i>. 2015;16(6):657-70.</p> <p>16. Stone AM, Bushnell W, Denne J, Sargent DJ, Amit O, Chen C, et al. Research outcomes and recommendations for the assessment of progression in cancer clinical trials from a PhRMA working group. <i>Eur J Cancer</i>. 2011;47(12):1763-71.</p>	

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>17. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012 Dec 13. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, aufgerufen am 24.10.2016.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Shaw AT et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886
2. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2447/2016-01-07_AM-RL-XII_Crizotinib_2012-11-15-D-040_Fristverl%C3%A4ngerung_BAnz.pdf, aufgerufen am 14.10.2016
3. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1008-14.
4. Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(5):515-8.
5. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol*. 2010;21(12):2324-32.
6. 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;3:30-6.
7. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ open*. 2014;4:e005762.
8. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie*. 2010;64 Suppl 2:e1-164.
9. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2014;4:248.
10. Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Onkologie*. 2013;36(suppl 4)(Suppl. 4):2-6.
11. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(3):101-14.
12. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.
13. 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.
14. 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):224-31.
15. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*. 2015;16(6):657-70.

16. Stone AM, Bushnell W, Denne J, Sargent DJ, Amit O, Chen C, et al. Research outcomes and recommendations for the assessment of progression in cancer clinical trials from a PhRMA working group. Eur J Cancer. 2011;47(12):1763-71.
17. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012 Dec 13. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, aufgerufen am 24.10.2016.

5.4 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Crizotinib / <i>Xalkori</i> ® (<i>Neubewertung nach Fristablauf</i>)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Nutzenbewertung von Crizotinib (Xalkori®) in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und Nachweis eines <i>ALK</i> Rearrangements wird nach Ablauf der Frist von 3 Jahren durchgeführt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie oder Best Supportive Care festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Anträge und Vorschläge zum Zusatznutzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="147 831 1379 1155"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 831 322 879">G-BA</th> <th data-bbox="322 831 573 879">zVT</th> <th colspan="2" data-bbox="573 831 976 879">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="976 831 1379 879">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="147 879 322 970">Subgruppen</th> <th data-bbox="322 879 573 970">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th data-bbox="573 879 745 970">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="745 879 976 970">Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="976 879 1149 970">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1149 879 1379 970">Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 970 322 1061">ECOG 0, 1, ggfs. 2</td> <td data-bbox="322 970 573 1061">Docetaxel oder Pemetrexed</td> <td data-bbox="573 970 745 1061">erheblich</td> <td data-bbox="745 970 976 1061">Hinweis</td> <td data-bbox="976 970 1149 1061">nicht belegt</td> <td data-bbox="1149 970 1379 1061"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1061 322 1155">ECOG 3, 4, ggfs. 2</td> <td data-bbox="322 1061 573 1155">Best Supportive Care</td> <td data-bbox="573 1061 745 1155"></td> <td data-bbox="745 1061 976 1155"></td> <td data-bbox="976 1061 1149 1155">nicht belegt</td> <td data-bbox="1149 1061 1379 1155"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass vor allem die vorgelegten Daten für Patienten im guten ECOG-Stadium nicht geeignet sind, eine Aussage zum Zusatznutzen von Crizotinib zu machen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach der Zulassung von Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK positiven NSCLC ist der Ein- 	G-BA	zVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	ECOG 0, 1, ggfs. 2	Docetaxel oder Pemetrexed	erheblich	Hinweis	nicht belegt		ECOG 3, 4, ggfs. 2	Best Supportive Care			nicht belegt		<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
G-BA	zVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																					
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																				
ECOG 0, 1, ggfs. 2	Docetaxel oder Pemetrexed	erheblich	Hinweis	nicht belegt																					
ECOG 3, 4, ggfs. 2	Best Supportive Care			nicht belegt																					

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>satz von Crizotinib in der Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Chemotherapie selten geworden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed entspricht nicht mehr dem vollen Spektrum der Differenzialtherapie. • Crizotinib steigert die Remissionsrate von 20 auf 65%, die progressionsfreie Überlebenszeit von 3,0 auf 7,7 Monate, und lindert krankheitsbezogene Symptome. Die Nebenwirkungsrate ist niedriger als unter Chemotherapie. • In der Zulassungsstudie ist die Gesamtüberlebenszeit wegen des Switching von 87% der Patienten aus dem Kontroll- in den Crizotinib-Arm nur eingeschränkt beurteilbar. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Rank-Preserving Structural Failure Time Modells errechnet eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,38. <p>Bei vorbehandelten Patienten mit ALK+ NSCLC ist Crizotinib das Medikament der Wahl in der Zweitlinientherapie.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Therapieentscheidende Parameter bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom sind Allgemein-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar [2]. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von <i>ALK</i>-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.</p> <p>Als erster, spezifischer ALK-Inhibitor wurde Crizotinib Ende 2012 von der EMA für die Zweitlinientherapie, im November 2015 für die Erstlinientherapie zugelassen. Inzwischen stehen weltweit bereits zwei spezifische ALK-Inhibitoren der zweiten Generation zur Verfügung: Ceritinib und Alectinib. Ceritinib wurde im Mai 2015 von der EMA für die Zweitlinientherapie zugelassen. Alectinib wurde im Dezember 2015 von der FDA für Patienten zugelassen, die Crizotinib nicht erhalten können. Ergebnisse klinischer Studien zu gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 2: Randomisierte Studien mit gezielten Inhibitoren bei Patienten mit ALK+ NSCLC									
Erstautor / Jahr	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)		
Shaw, 2013 [3], Dossier	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 ⁶ p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 ⁷ p < 0,0001	21,9 vs 21,7 0,85 n. s. ⁸		
Solomon, 2014 [4]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 p < 0,0001	n. s.		
Nokihara, 2016 [5]	Erstlinie, Japan	Crizotinib	Alectinib	207		10,2 vs n. e. ⁹ 0,34 ¹¹ p < 0,0001			
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n.e. – Median nicht erreicht;</p>									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Daten haben dazu geführt, dass die DGHO in ihren aktuellen Empfehlungen Crizotinib als Erstlinientherapie empfiehlt [2], in Übereinstimmung u. a. mit den aktuellen Guidelines der American Society for Clinical Oncology ASCO [6]. Bei vorbehandelten Patienten wird Crizotinib für die Zweitlinientherapie empfohlen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Crizotinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung des G-BA entsprach dem Stand des Wissens beim ersten Verfahren. Zwischenzeitlich hat sich das Spektrum der Differenzialtherapie erweitert. Wirksame medikamentöse Therapieoptionen bei Patienten mit NSCLC und Nicht-Plattenepithelkarzinomhistologie sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab - Pembrolizumab - Docetaxel <ul style="list-style-type: none"> o Monotherapie o + Nintedanib o + Ramucirumab - Pemetrexed Monotherapie - Erlotinib 	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin, Vinorelbin.</p> <p>Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use: Carboplatin</p> <p>zu 2.</p> <p>Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen. Bei der vorliegenden Erkrankung stellt die Strahlentherapie eine Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. bei ZNS-Metastasen eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung oder eine lokale einseitige stereotaktische Be-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>strahlung. Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit der Lokalisation und Symptomatik der Metastasen, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde.</p> <p>zu 3.</p> <p>Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 und vom 20. Oktober 2016 – Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 – Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 – Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 und vom 20. Oktober 2016

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>– Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016</p> <p>– Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <p>– Carboplatin: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie</p> <p>zu 4.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie und Treibermutationen des Patienten. ALK-positive Tumoren sind in der Regel EGFR-negativ und weisen eine nicht-platteneitheliale Histologie auf. Für Patienten, bei denen nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, gilt eine Monochemotherapie als Standard. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Entscheidungskriterien, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden. Da ALK-positive Tumoren in der Regel EGFR-negativ sind, kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren, nicht in Betracht (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib).</p> <p>Nivolumab</p> <p>Nivolumab hat der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse einen bedeutenden Stellenwert. In den entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, festgestellt (plattenepitheliale sowie nicht-plattenepitheliale Histologie). Jedoch ist der Stellenwert von Nivolumab für die Subgruppe der Patienten mit ALK-positivem NSCLC, insbesondere in Bezug auf die hier vorliegende Behandlungssituation, in der noch keine AKL-spezifische Vortherapie erfolgte, unklar und nicht abschließend beurteilbar.</p> <p>Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung des G-BA im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel als Monotherapie.</p> <p>Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wurde in der Nutzenbewertung des G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>festgestellt. Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, insbesondere auch nicht in Bezug auf das ALK-positive NSCLC.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist PROFILE 1007, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. 96,5% der Patienten hatten eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinie erhalten. Switching vom Kontroll- in den Crizotinib-Arm bei Krankheitsprogress war im Protokoll vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Studienarmen war die mediane Gesamtüberlebenszeit etwa gleich lang. Switching vom Kontroll- in den Crizotinib-Arm wurde zum ersten Datenschnitt von 62% der Patienten, zum zweiten Datenschnitt nach Angaben des Dossiers von 87%, nach den zuletzt als Abstract publizierten Daten sogar von 89% [7] der Patienten praktiziert. Damit ist ein Vergleich der Überlebenszeit in diesem Berechnungsverfahren nicht möglich.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer benutzt das Rank-Preserving Structural Failure Time Modell</p>	<p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem 1. Datenschnitt (30.03.2012) der</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(RPSFTM) zur Korrektur des Switching-Effektes. Dabei ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Crizotinib im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit einem Hazard Ratio von 0,38 (KI 0,04-0,99). Vergleichende Ergebnisse aus anderen Rechenmodellen liegen im Dossier nicht vor.</p> <p>Die Beobachtungen einer deutlichen längeren Überlebenszeit von Patienten mit ALK-Translokation seit Einsatz der gezielten TKI-Inhibitoren werden zunehmend durch Daten großer Register wie dem Netzwerk Genomische Medizin, dem US-amerikanischen Lung Cancer Mutational Consortium und dem französischen INCA Netzwerk bestätigt.</p>	<p>Studie PROFILE 1007. Zu diesem Zeitpunkt war bereits ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt („Cross-over“). Im weiteren Studienverlauf nahm das Cross-over weiter zu, so ist der Anteil der Patienten von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt (31.08.2015) gestiegen.</p> <p>Die hierdurch hervorgerufene potenziell starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit 7,7 Monaten im Crizotinib-Arm versus 3,0 Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert.</p> <p>Die Remissionsrate war im Crizotinib-Arm um mehr als das Dreifache (65 vs 20%) gegenüber dem Chemotherapie-Kontrollarm erhöht.</p>	<p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Crizotinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Chemotherapie-Behandlungsgruppe statistisch signifikant verlängert: 7,7 versus 3,0 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,487 [0,371; 0,638], p <0,0001).</p> <p>Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente (Tumorprogression) erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische EORTC QLQ-LC13-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten waren hoch, lagen bei den meisten Untersuchungszeitpunkten deutlich über 80%.</p> <p>Beim globalen Gesundheitszustand, bei der körperlichen und bei der sozialen Funktion zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie.</p> <p>Bei den spezifischen Funktionen zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib vor allem bei Husten, Dyspnoe, Fatigue und Schmerzen, die charakteristisch für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom sind.</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Symptomatik</u></p> <p>Zur Bewertung der Therapieeffekte auf die Symptomatik liegen die Daten der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 vor. Der Bewertung liegen Responderanalysen mit validier-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>tem Responsekriterium zugrunde.</p> <p>Bei den Symptomen Atemnot, Schmerz, Husten, Müdigkeit und Appetitverlust zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie.</p> <p>Hinsichtlich der Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich anhand des kombinierten Endpunkts aus Atemnot, Schmerz und Husten ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizotinib.</p> <p>Zusammengenommen ergibt sich in Bezug auf die Symptome Atemnot, Schmerz und Husten ein Zusatznutzen, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird. Weil Ausgangswerte von 33 bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 eine gering ausgeprägte Symptomatik bedeuten und die beobachteten Mittelwerte durchgehend unter oder nur geringfügig über diesem Wert</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lagen, werden die mittels der Fragebögen erfassten Symptome als nicht schwerwiegende Symptome eingeschätzt.</p> <p>Dennoch handelt es sich bei den Symptomen Husten und insbesondere bei Atemnot und Schmerz vor dem Hintergrund der Grunderkrankung um für den Patienten bedeutsame Symptome. Zudem sind die Effektstärken zu berücksichtigen, die eine deutliche Verbesserung aufzeigen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Zur Bewertung der Therapieeffekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen die Daten aus den Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vor.</p> <p>Die Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium zeigen für 5 von 6</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Skalen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Crizotinib. Nur für die kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Angesichts der Effektstärken, die, wenn gleich zwischen den einzelnen Skalen variierend, auf eine deutliche und nicht nur moderate Verbesserung der Lebensqualität schließen lassen, und unter Berücksichtigung der einheitlichen Effektrichtung bei allen statistisch signifikanten Unterschieden, ergibt sich auf Endpunktebene für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Bewertung der Nebenwirkungen entspricht dem ersten Verfahren. Es gibt zurzeit keine Berichte über unerwartete Spät- oder Langzeittoxizität. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Crizotinib behandelten Patienten in der PROFILE 1007-Studie auftraten, waren Transaminasenanstieg (15,7%), Neutropenie (13,3%) und Lungenembolie (5,3%). Im Chemotherapie-Vergleichsarm waren dies Neutropenie (19,3%) und Anämie (5,3%). Weitere, belastende Nebenwirkungen im CTCAE Grad 1/2 wie Alopezie, Exanthem und Luftnot traten ebenfalls häufiger im Chemotherapie-Arm auf. Zwei Todesfälle im Crizotinib- und ein Todesfall im Kontrollarm wurden als Therapie-assoziiert eingestuft.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens einmal von einem unerwünschten Ereignis betroffen war, sowohl unter d mit Crizotinib und als auch unter der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p>Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) traten unter Crizotinib bei Betrachtung der Ereignisraten ohne Zeitadjustierung signifikant mehr SUE auf (absolute Differenz: +13,8 %). Der signifikante Unterschied bleibt auch nach Abzug der fatalen SUE wegen Progress bestehen. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich demgegenüber kein signifikanter Unterschied für den Endpunkt „SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress“.</p> <p>Für den Endpunkt „SUEs ohne fatale SUE“ liegt kein signifikanter Unterschied vor. Angesichts der rapiden Krankheitsprogression</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und unter Berücksichtigung, dass fatale SUE bereits in den Endpunkt Gesamtüberleben eingehen, wird die Nicht-Berücksichtigung von fatalen SUE bzw. fatalen SUE wegen Progress als eine adäquate Betrachtungsweise in der Bewertung der SUE eingeschätzt.</p> <p>Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied, mit einer absoluten Differenz von 10,8 % mehr Ereignissen, zuungunsten der Behandlung mit Crizotinib vor. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt.</p> <p>In der Auswahl häufiger UEs zeigen sich statistisch signifikant unterschiedliche Effekte sowohl zuungunsten als auch zugunsten von Crizotinib. Die unter Crizotinib stark vermehrt auftretenden Sehstörungen (absolute Differenz: +50,5 %) sind hierbei hervorzuheben. Allerdings handelt es sich überwiegend um Sehstörungen der Schweregra-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>de 1 und 2 (CTCAE-Klassifikation).</p> <p>Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der PROFILE 1007-Studie, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen, als hoch verzerrt anzusehen sind. Wenngleich Unsicherheiten bezüglich der Validität der vorgelegten zeitadjustierten Auswertung bestehen, so handelt es sich um eine mögliche Option, dem Ungleichgewicht bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zu begegnen. Unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte, und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt nicht als schwerwiegend eingestuft.</p> <p>Der G-BA merkt an, dass im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die vorliegende Nutzenbewertung als weitere Auswertungsmethode Time-to-Event-Analysen herangezogen wurden. Allerdings</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nur für die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, der, wie oben beschrieben, erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit aufweist. Vor diesem Hintergrund wären Time-to-Event-Analysen zusätzlich für die Ergebnisse des 1. Datenschnitts wünschenswert gewesen
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Wegen des sehr hohen Anteils von Switching-Patienten aus dem Kontroll- in den Crizotinib-Arm werden die Daten für den gewünschten Endpunkt der Gesamtüberlebenszeit als nicht auswertbar eingestuft.</p> <p>Eine vergleichende Bewertung der besseren Lebensqualität wird nicht umfassend durchgeführt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Crizotinib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Chemotherapie. Der Einfluss auf die Überlebenszeit ist aufgrund einer hohen Switching-Rate von Chemotherapie zu Crizotinib bei bekannt hoher Wirksamkeit von Crizotinib auch nach Chemotherapie nur eingeschränkt beurteilbar.</p> <p>Sämtliche aktuellen Leitlinien (DGHO, ASCO, ESMO) empfehlen Crizotinib anstelle einer Mono-Chemotherapie, sollte der Patient in der Erstlinientherapie eine Chemotherapie und nicht bereits</p>	Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Crizotinib nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses vom 2. Mai 2013 legt der pharmazeutische Unternehmer, entsprechend der Befristungsaufgaben, die finalen Ergebnisse zur Studie PROFILE 1007 vor (2. Datenschnitt vom 31.08.2015). Dieser Daten-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Crizotinib erhalten haben. Der fehlende Nachweis einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist bedingt durch den hohen Switch auf Crizotinib im Chemotherapie-Arm. Der Verzicht auf diesen Switch war auch nach Ansicht der Ethikkommissionen in den beteiligten Ländern und Zentren nicht zu rechtfertigen.</p>	<p>schnitt umfasst die finale Analyse zum Gesamtüberleben und zudem Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen.</p> <p>Dieser Datenschnitt weist jedoch erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit auf, die aus dem Wechsel eines hohen Anteils der Patienten von der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe resultieren („Cross-over“). Der bereits zum 1. Datenschnitt hohe Anteil mit 62 % hat im Verlauf der Studie weiter zugenommen und lag für den 2. Datenschnitt bei 87 % Patienten mit Cross-over. Daher können aus den neuen Daten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen des 2. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung gewonnen werden.</p> <p>Die neuen Informationen zum Cross-over im Studienverlauf werden berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die vorliegende Bewertung basiert somit auf den Ergebnissen, die bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden, jedoch bedeutsamen Symptomen vor. Für das Gesamtüberleben ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das Gesamtüberleben wird für die vorliegende Indikation als ein bedeutender Endpunkt angesehen. Das Ergebnis für diesen Endpunkt führt, unter Berücksichtigung des hohen Anteils der Patienten, die nach Tumorprogression in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind („Crossover“), mit der möglichen Folge, dass Überlebenszeitunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erfasst werden, zu keiner Änderung in der Gesamtbetrachtung. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund der erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität und der Schwere der Erkrankung nicht als schwerwiegend bewertet, so dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt wäre. Somit wird in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt, dessen Ausmaß als "beträchtlich" eingestuft wird.</p> <p>Eine Einstufung des Ausmaßes als "erheblich" ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nicht erzielt wird.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Lunge, 8. Ausgabe 2012; 56 - 59. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2016. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440
5. Nokihara H, Hida T, Kondo M et al.: Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. ASCO 2016, Abstract 9008. <http://meetinglibrary.asco.org/content/167434-176>
6. Shaw AT, Janni PA, Besse B et al.: Crizotinib vs chemotherapy in ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Final survival results from PROFILE 1007. ASCO 2016, Abstract 9066, <http://meetinglibrary.asco.org/content/166521-176>
7. Masters GA, Temin S, Azzoli CG et al.: Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1342

5.5 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Crizotinib (Zweitlinie, Neubewertung)
Vorgangsnummer	2016-07-01-D-240 IQWiG Bericht Nr. 440
Stellungnahme von	<p><i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.:</i></p> <p><i>Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main</i> <i>Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum München,</i> <i>Prof. Jürgen Wolf, Universitätsklinik Köln</i></p> <p>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin Telefon 030 322932933, aio@krebsgesellschaft.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassende Stellungnahme:</p> <p>Crizotinib ist in den aktuellen Leitlinien von DGHO und ESMO Therapie der Wahl für Patienten mit ALK-positivem NSCLC. Sollte in der Erstlinientherapie versäumt worden sein Crizotinib einzusetzen, so muss dies spätestens in der Zweitliniensituation erfolgen. Die Studien PROFILE 1007 (2nd-line versus Docetaxel/Pemetrexed) sowie PROFILE 1014 erreichten ihren jeweiligen primären Studienendpunkt signifikant und klinisch sehr relevant. Die zielgerichtete Therapie verbesserte das progressionsfreie Überleben, die Ansprechrate und die Lebensqualität jeweils erheblich. Dies ist zumindest die Interpretation der Studienergebnisse durch die Fachgesellschaften und führte zur eindeutigen Empfehlung der präferentiellen Einsatzes der Substanz in der entsprechenden Behandlungssituation.</p> <p>Wie wir bereits aus den Studien zur zielgerichteten Therapie von NSCLC Patienten deren Tumor eine aktivierende EGFR-Mutation aufweist gelernt haben, ist die Rate eines Treatment-Switch (Patienten im Kontrollarm erhalten nach Tumorprogress die zielgerichtete Substanz) regelhaft im Bereich von über 2/3 des Kontrollarms, somit kann der Effekt der Therapie auf das Gesamtüberleben nicht mehr korrekt erfasst werden. Der Benefit für das Gesamtüberleben kann nur im indirekten Vergleich mit einer historischen Kontrolle erfolgen. Die Alternative, ein Verbot des Treatment-Switch, ist praktisch und ethisch nicht möglich, eine sinnvolle Interpretation des Gesamtüberlebens somit nicht möglich.</p> <p>Eine Reduktion der Nutzenbewertung eines Medikaments auf einen Endpunkt der aus praktischen Erwägungen (der ALK-Inhibitor Crizotinib war zur Zeit der Datenerhebung bereits erhältlich) und ethischen Gesichtspunkten (eine hochaktive und gut verträgliche Substanz kann Pa-</p>	<p>Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Crizotinib nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses vom 2. Mai 2013 legt der pharmazeutische Unternehmer, entsprechend der Befristungsaufgaben, die finalen Ergebnisse zur Studie PROFILE 1007 vor (2. Datenschnitt vom 31.08.2015). Dieser Datenschnitt umfasst die finale Analyse zum Gesamtüberleben und zudem Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen.</p> <p>Dieser Datenschnitt weist jedoch erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit auf, die aus dem Wechsel eines hohen Anteils der Patienten von der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe resultieren („Cross-over“). Der bereits zum 1. Datenschnitt hohe Anteil mit 62 % hat im Verlauf der Studie weiter zugenommen und lag für den 2. Datenschnitt bei 87 % Patienten mit Cross-over. Daher können aus den neuen Daten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen des 2. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung gewonnen werden.</p> <p>Die neuen Informationen zum Cross-over im Studienverlauf werden berücksichtigt.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert somit auf den Ergebnissen, die bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden, jedoch bedeutsamen Sympto-</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tienten nicht vorenthalten werden) nicht aussagekräftig sein kann scheint uns wenig zielführend. Aus wissenschaftlichen und klinischen Erwägungen ist die Therapie von Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Crizotinib eine hoch relevante Verbesserung zu der bisherigen Therapie und hat zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose und Lebensqualität der Betroffenen geführt. Der Zusatznutzen der zielgerichteten Therapie ist in den zitierten Studien und im klinischen Alltag problemlos nachvollziehbar, ein Statement, das sich auf den Endpunkt Gesamtüberleben zurückzieht und keinen Zusatznutzen der Therapie finden kann, ist für uns in keiner Weise nachvollziehbar.</p>	<p>men vor. Für das Gesamtüberleben ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das Gesamtüberleben wird für die vorliegende Indikation als ein bedeutender Endpunkt angesehen. Das Ergebnis für diesen Endpunkt führt, unter Berücksichtigung des hohen Anteils der Patienten, die nach Tumorprogression in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind („Crossover“), mit der möglichen Folge, dass Überlebenszeitunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht erfasst werden, zu keiner Änderung in der Gesamtbetrachtung. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund der erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität und der Schwere der Erkrankung nicht als schwerwiegend bewertet, so dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt wäre. Somit wird in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt, dessen Ausmaß als "beträchtlich" eingestuft wird.</p> <p>Eine Einstufung des Ausmaßes als "erheblich" ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nicht erzielt wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Oktober 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Crizotinib (Xalkori®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Bei der Nutzenbewertung handelt es sich um ein erneutes Bewertungsverfahren nach Fristablauf.</p> <p>Die vorliegende erneute Nutzenbewertung zu Crizotinib bezieht sich auf die Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Im ersten Beschluss sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für (a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel oder Pemetrexed) bzw. den Zusatznutzen als nicht belegt an für (b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care).</p> <p>Die aktuelle Nutzenbewertung des IQWiG wird analog dem ersten Beschluss in zwei Patientengruppen (a) Chemotherapie-Population und (b) BSC-Population aufgeteilt.</p> <p>Die für (a) vorgelegten Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie PROFILE 1007 sind nach Auffassung des IQWiG nicht geeignet. Die Interpretierbarkeit sei im Vergleich zum 1. Datenschnitt aufgrund des höheren Anteils von Patienten mit einem erlaubten Therapiewechsel stark eingeschränkt.</p> <p>Für (b) habe der Hersteller keine Daten vorgelegt, da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib nicht intendiert sei.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt äußert sich das IQWiG nicht zum Zusatznutzen in den Fragestellungen, da sich keine neuen Erkenntnisse im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung ergeben würden.</p>	
<p>Fehlende Berücksichtigung der eingereichten Daten nach Ablauf der Befristung</p> <p>Das IQWiG zieht die vom Hersteller eingereichten Ergebnisse des 2. Datenschnitts nicht in die Nutzenbewertung heran. Die Begründung des IQWiG lautet insb. wie folgt:</p> <p><i>„Bereits in der Erstbewertung von Crizotinib wurde diskutiert, dass ein hoher Anteil von Patienten mit Treatment Switching (...) (62 %) einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten Endpunkte haben kann (...). Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des 2. Datenschnitts wird durch den im Vergleich zum 1. Datenschnitt noch höheren Anteil an Patienten mit Treatment Switching (87 %) weiter eingeschränkt. Für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben ergibt sich durch das vermehrte Treatment Switching eine noch deutlich unterschiedlichere Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zusätzlich verringert.“</i> sowie</p> <p><i>„Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, ist die Datenlage zum 2. Datenschnitt aufgrund des Treatment Switchings und der maßgeblich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen deutlich unsicherer als zum 1. Datenschnitt. Dies führt dazu, dass die Daten des 2. Datenschnitts nicht aussagekräftig sind. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.“</i></p> <p><i>Aus den vorliegenden Daten ergeben sich keine neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen im Vergleich zu der Erstbewertung [3,10].“</i></p>	<p>Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Crizotinib nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses vom 2. Mai 2013 legt der pharmazeutische Unternehmer, entsprechend der Befristungsaufgaben, die finalen Ergebnisse zur Studie PROFILE 1007 vor (2. Datenschnitt vom 31.08.2015). Dieser Datenschnitt umfasst die finale Analyse zum Gesamtüberleben und zudem Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen.</p> <p>Dieser Datenschnitt weist jedoch erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit auf, die aus dem Wechsel eines hohen Anteils der Patienten von der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe resultieren („Cross-over“). Der bereits zum 1. Datenschnitt hohe Anteil mit 62 % hat im Verlauf der Studie weiter zugenommen und lag für den 2. Datenschnitt bei 87 % Patienten mit Cross-over. Daher können aus den neuen Daten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen des 2. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung gewonnen werden.</p> <p>Die neuen Informationen zum Cross-over im Studienverlauf werden berücksichtigt.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert somit auf den Ergebnissen, die bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen:</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidi-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieses Vorgehen erscheint nach Auffassung des vfa als inkonsistent und kaum nachvollziehbar vor dem Hintergrund der Begründung des G-BA zu zur Rechtfertigung der zuvor erfolgten Befristung.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Interpretierbarkeit des neuen Datenschnittes vor dem Hintergrund des bekannten Studiendesigns (mit erlaubten Therapiewechsel) zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung bzw. der Befristung des ersten Beschlusses klar antizipierbar sein mussten. Die Nichtberücksichtigung der zuvor geforderten neuen Daten ist daher höchst irritierend, da damit die Befristung des Beschlusses zwecks Vorlage weiterer Daten aus der noch laufenden Studie ad absurdum geführt wird.</p> <p>Es erscheint fraglich, welchen Zweck die Befristung selbst, die Aufforderung an das Unternehmen zur Vorlage eines neuen umfangreichen Dossiers sowie die Beauftragung des IQWiG für das neue Nutzenbewertungsverfahren haben sollen, sofern die eingeschränkte Interpretierbarkeit der zu erwartenden neuen Erkenntnisse aus dem 2. Datenschnitt zumindest für das IQWiG vorher klar gewesen sein sollte.</p> <p>Zudem ist nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass eine solche Verfahrenspraxis (Forderung neuer Daten mit anschließendem Ausschluss ebendieser Daten ohne einer tiefergehenden inhaltlichen Würdigung) die Rolle und Möglichkeiten des vom Gesetzgeber festgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens in Frage stellt, da keine eigentliche Bewertung des im Rahmen der Befristung konditional einzureichenden relevanten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials stattfindet und den Stellungnehmern lediglich die Möglichkeit hinterlässt, auf die verfahrensbezogene Problematik selbst hinzuweisen.</p>	<p>tät, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden, jedoch bedeutsamen Symptomen vor. Für das Gesamtüberleben ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das Gesamtüberleben wird für die vorliegende Indikation als ein bedeutender Endpunkt angesehen. Das Ergebnis für diesen Endpunkt führt, unter Berücksichtigung des hohen Anteils der Patienten, die nach Tumorprogression in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind („Crossover“), mit der möglichen Folge, dass Überlebenszeitunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht erfasst werden, zu keiner Änderung in der Gesamtbetrachtung. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund der erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität und der Schwere der Erkrankung nicht als schwerwiegend bewertet, so dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt wäre. Somit wird in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt, dessen Ausmaß als "beträchtlich" eingestuft wird.</p> <p>Eine Einstufung des Ausmaßes als "erheblich" ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nicht erzielt wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.

[2] IQWiG: Allgemeine Methoden 4.2

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	24. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Crizotinib/Xalkori® Vorgang 2016-07-01-D-240
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf) beauftragt. Der Zusatznutzen ist gegenüber der ZVT bei Patienten mit einem vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC nachzuweisen.</p> <p>In seiner Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten der Zielpopulation unterscheidet der pU zwischen Patienten, die Crizotinib in der Erstlinienbehandlung bzw. in der Zweitlinienbehandlung erhalten. Der pU geht davon aus, dass Patienten nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib nicht mehr in einer weiteren Therapielinie mit Crizotinib behandelt werden und die Zielpopulation deshalb entsprechend zu reduzieren ist. Hierfür verwendet er Daten einer Erhebung aus dem US-amerikanischen und kanadischen Versorgungsalltag an 212 Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC. [1]</p> <p>Das IQWiG erkennt diese Datenquelle nicht an, da sie den deutschen Versorgungsalltag nicht abbildet. Folglich unterscheidet das IQWiG nicht zwischen Patienten, die Crizotinib in der Erstlinientherapie erhalten und daher nicht mehr für eine Zweitlinientherapie mit Crizotinib in Frage kommen und Patienten, die Crizotinib in der Zweitlinienbehandlung erhalten. Aus Sicht von Roche wird die Patientenpopulation, die für die Zweitlinientherapie mit Crizotinib in Frage kommt, durch die Berechnung des IQWiG überschätzt.</p>	<p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013 zugrunde gelegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Im Dossier ermittelt der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation, bei der eine Chemotherapie angezeigt ist, eine Spannweite von ca. 80 bis 430 Patienten, und für die Patientenpopulation, bei der eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ca. 2 bis 7 Patienten. Das IQWiG gelangt in seiner Bewertung dieser Zahlen zu der Beurteilung, dass die so berechnete Zielpopulation eine Unterschätzung darstellt, da diese durch mehrere Berechnungsschritte zu stark eingeschränkt wird. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ist die Quelle, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogen wird, mit Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität be-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Unterscheidung nach Erstlinien- und Zweitlinienbehandlung mit Crizotinib ist essenziell für eine präzise Abschätzung der Zielpopulation im vorliegenden zu bewertenden Anwendungsgebiet. Da Crizotinib für die Erstlinienbehandlung in Deutschland erst seit 10 Monaten zugelassen ist [2], können Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag für diese Unterscheidung noch nicht in ausreichendem Maße vorliegen. Bei der vom pU aufgeführten Quelle handelt es sich daher um die zum aktuellen Zeitpunkt bestverfügbare Evidenz. Sie sollte berücksichtigt werden, auch wenn sie sich nicht unmittelbar auf den deutschen Versorgungskontext bezieht.</p>	<p>haftet. Zudem geht der G-BA davon aus, dass der Anteil der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung potenziell größer sein kann, als es durch die Herleitung der Patientenzahl im Dossier abgebildet wird. Dem liegt zugrunde, dass die Zulassung von Crizotinib auf die Erstlinienbehandlung erweitert wurde und auf der Grundlage aktueller Leitlinien Crizotinib bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Diese Einschätzung geht aus den Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren hervor.</p> <p>Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Auffassung, dass die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen keine bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 02. Mai 2013 darstellt, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden. Bezugnehmend auf die oben geführte Diskussion zum Anteil der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ist allerdings davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet heutzutage geringer ist, als zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses.</p>

Literaturverzeichnis

1. Davis, K. L., Kaye, J. A., Iyer, S. Response rate and outcomes in Crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC-Patients. Poster presented at 16th World Conference on Lung Cancer, September 6-9, 2015, Denver, CO, United States. 2015.
2. Pfizer. Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 08.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 24.10.2016]. 2016.

5.8 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Crizotinib (Xalkori®), <i>Stellungnahme - Crizotinib - 2016-07-01-D-240</i>
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.10.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Crizotinib (Xalkori®) beim Bronchialkarzinom [1].</p> <p>Das IQWiG gibt auf Seite 7 seines Berichts zu Crizotinib (NSCLC) an, „dass die Daten des 2. Datenschnitts nicht aussagekräftig sind.“ [1]. Dieser Ausführung kann nicht gefolgt werden, da es für die klinische Praxis relevant wäre zu erfahren wie Crizotinib gegeben der derzeitigen Studienlage im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard einzuordnen ist.</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Pemetrexed (Alimta®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Osimertinib (Tagrisso®).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>Eine vollständige, inhaltliche Prüfung des Dossiers sollte durch das IQWiG vorgenommen werden</p> <p>Lilly ist der Auffassung, dass die gesamte, im Dossier vorgelegte Evidenz eines neuen Arzneimittels durch das IQWiG vollständig, inhaltlich geprüft werden sollte.</p> <p>Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen.</p> <p>Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte.</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Aufgabe des IQWiG besteht u.a. darin Gutachten zu Arzneimitteln abzugeben [3]. Diese können Klinikern helfen Therapieentscheidungen abzuwägen.- Der pU hat für die Dauer der Nachbeobachtungszeit der Studie PROFILE 1007 an das Ende der randomisierten Studienbehandlung geknüpft. Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollen somit maximal bis zum Tag der letzten Gabe erhoben werden, während die Daten zum Endpunkt der Nebenwirkungen bis zu 28 Tage nach der letzten Gabe dokumentiert werden sollen. Aus Sicht des IQWiG wirkt sich dieses Vorgehen „massiv“ auf die Nachbeobachtungszeit aus. Fraglich ist jedoch, wie massive Auswirkungen definiert werden. Das Anliegen seitens des IQWiG ist nachvollziehbar, jedoch vor dem Hintergrund, dass für die Patienten, die im Anschluss weitere Therapie erhalten können schwer umsetzbar, da beim Fortschreiten der Erkrankung unmittelbar Handlungsbedarf vorliegt.- Der pU beschränkt sich in seinen Angaben zur Chemotherapie-	

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Population auf Patienten mit einem Performance-Status von 0,1 & 2, dennoch wurden Patienten mit einem Performance-Status von 3 oder 4 mit einbezogen. Das IQWiG stellt sich hierbei die Frage, inwiefern diese Daten der Patienten aus der Studie PROFILE 1007 auf Patienten mit einem höheren Performance Status übertragen werden. Weitergehend bleibt unklar welche Vergleichstherapie berücksichtigt werden soll. Diese Daten mögen aus IQWiG Sicht nicht geeignet sein die Fragestellung des GBA zum Zusatznutzen zu beantworten, können jedoch Informationen und Hilfestellung für die konkrete Therapieentscheidung von Onkologen enthalten.</p> <ul style="list-style-type: none">- Es wäre trotz fehlender Eignung der Studien sinnvoll zu erfahren, ob es Hinweise zur Wirksamkeit gibt.- Aus diesem Grund wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG im Sinne eines wissenschaftlichen Dialogs auch diese vermeintlich nicht relevanten Daten näher analysiert und interpretiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 440 (A16-41). 2016. ISSN: 1864-2500
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta® Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2015.
3. <https://www.iqwig.de/de/ueber-uns/aufgaben-und-ziele.2946.html>.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Crizotinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2016
von 10.00 Uhr bis 10.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Fickler
Herr Dr. Saure

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Schäfer
Herr Stengel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Gillhaus
Frau Dr. Glastetter
Herr Dr. Krüger
Herr Leverkus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Köhler
Frau Dr. Simon

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:**

Herr Prof. Dr. Wolf

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich bitte Sie, Platz zu nehmen, damit wir starten können. Ich begrüße von Herzen alle Gäste zur ersten Anhörung des heutigen Tages in Sachen Crizotinib. Herzlich willkommen!

Für diejenigen, die mich hier vorne noch nicht gesehen haben: Mein Name ist Vöcking. Ich vertrete heute Herrn Hecken, der verhindert ist, an dieser Anhörung teilzunehmen; insofern müssen Sie heute mit mir vorliebnehmen. Ich hoffe, dass wir es trotzdem gemeinsam zu einem guten Ende führen.

Die meisten von Ihnen kennen das Prozedere hier bei der Anhörung. Trotzdem muss ich einfach vom Protokoll her darauf hinweisen: Sie wissen, dass ein Wortprotokoll geführt wird und dass ein Tonband mitläuft. Deswegen ist meine Bitte an diejenigen, die einen Wortbeitrag leisten, dass sie Ihren Namen nennen und die Institution bzw. das Unternehmen, das sie vertreten, damit das in der Reflektion dann entsprechend zugeordnet werden kann und das Protokoll richtig erstellt wird.

Bevor wir einsteigen, ist meine Aufgabe, zunächst einmal festzustellen, wer anwesend ist, damit auch die Richtigen hier das Wort ergreifen können. Ich fange einmal in der Liste an mit dem pharmazeutischen Unternehmer an, mit Pfizer, Frau Gillhaus – ist da –, dann gehe ich weiter: Frau Dr. Glastetter sehe ich, dann Herr Leverkusen – den habe ich schon gesehen, danke –, dann Herr Dr. Krüger – ist auch anwesend –, dann gehe ich in der Liste einmal von oben her: Herr Professor Dr. Wolf von der AIO – wir haben uns im Flieger schon gesehen, herzlich willkommen –, Herr Professor Wörmann – hat sich entschuldigt, er kommt, so wurde mir gesagt, etwas später, er stößt dann also zu uns dazu –, dann von Lilly Deutschland Frau Dr. Fickler – ist anwesend –, von Lilly ebenfalls Herr Dr. Saure – den habe ich gesehen –, dann von Medac Herr Dr. Erdmann – habe ich auch gesehen –, dann von Novartis Frau Dr. Schäfer – ist anwesend –, von Novartis Herr Dr. Stengel – okay –, dann von Roche Herr Dr. Köhler – anwesend –, ebenfalls von Roche Frau Dr. Simon, vom vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – okay. Herzlich willkommen! Stellung genommen haben im schriftlichen Verfahren also der pU Pfizer, dann die AIO, die DGHO, Novartis, Roche, Medac, Lilly und der vfa. So weit erst einmal für das Protokoll.

Ich führe ganz kurz ein. Es geht heute um die Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung. Zugrunde liegt der Erstbeschluss vom 2. Mai 2013. Die Befristung ist zweimal verlängert worden bis zum 1. Juli 2016. Es gab damals Befristungsaufgaben. Da ging es einmal um die finalen Ergebnisse der Studie 1007 zum OS sowie das Sicherheitsreview zu hepatischen Störungen in Anlehnung an die EMA-Auflagen.

Die neuere IQWiG-Nutzenbewertung hat ergeben – jedenfalls so die Aussage –, dass keine neuen Erkenntnisse da sind. Es wird darauf hingewiesen, der finale Datenschnitt umfasst neue Daten zum OS und zu UEs. Diese Ergebnisse aber sind wegen des Cross-over nicht oder nur schwer interpretierbar. Das wird – so habe ich das gesehen – in Stellungnahmen auch im Ergebnis, glaube ich, so geteilt von der DGHO und AIO. Damit müssen wir uns sicherlich beschäftigen.

Pfizer hat darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse zum OS im zweiten Datenschnitt auswertbar sind und die Ergebnisse zu den UEs zum zweiten Datenschnitt nicht stärker verzerrt sind als die beim ersten Datenschnitt; das ist beides ein wichtiger Punkt. Dann wird darauf hingewiesen, dass die Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und Morbidität zu berücksichtigen seien. Das nur als ein paar Highlights aus den Stellungnahmen.

Uns würde insbesondere interessieren: Wie ist der Stellenwert von Crizotinib im Anwendungsgebiet, und welche Erfahrungen liegen eigentlich in der Versorgung vor? So lauten im Grunde die Schwerpunkte, die wir den schriftlichen Stellungnahmen entnehmen.

Sie wissen, wir fangen grundsätzlich immer mit einem Statement des pharmazeutischen Unternehmers an. Daher gehe ich, Herr Leverkus, davon aus, dass Sie beginnen.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich darf zuerst meine Kollegen vorstellen: Auf der linken Seite sehen Sie Herrn Dr. Krüger. Herr Dr. Krüger ist Leiter der Medizin der Onkologie; neben ihm Frau Dr. Glastetter, sie ist zuständig für Crizotinib in der Medizin; zu meiner Rechten Frau Gillhaus, sie ist in meinem Team zuständig für Crizotinib. Ich bin für die Nutzenbewertung bei Pfizer zuständig.

Wir möchten uns gerne die einleitenden Worte aufteilen. Herr Dr. Krüger wird auf den medizinischen Stellenwert eingehen, und ich werde noch einmal kurz auf das Verfahren eingehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krüger.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, bevor wir uns heute über die Details der vorliegenden Nutzenbewertung unterhalten, möchte ich gerne einmal die Chronologie der klinischen Entwicklung von Crizotinib und die klinische Bedeutung von Crizotinib für die Patienten darstellen.

Crizotinib ist ein hervorragendes Beispiel für eine stringente klinische Entwicklung in der Onkologie mit dem Ziel, innovative zielgerichtete Medikamente für Patienten schnell zugänglich zu machen. Crizotinib war die erste getestete ALK-zielgerichtete Substanz und befand sich bereits in klinischer Entwicklung, als eine bestimmte genetische Veränderung, das ALK-Gen-Rearrangement, erstmals 2007 bei einer bestimmten Lungenkrebsart, dem ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, nachgewiesen wurde.

Die klinisch beeindruckenden Ergebnisse von Crizotinib in der ersten einarmigen Studie führten bereits 2011 zu einer FDA-Zulassung ab der ersten Handlungslinie für das fortgeschrittene ALK-positive nichtkleinzellige Lungenkarzinom. Nach der ersten Zulassung in den USA gab es weltweit sowohl von Ärzten als auch von Patienten große Erwartungen und Hoffnungen bezüglich eines schnellen Zugangs zu Crizotinib.

Für die randomisierte Phase-III-Studie wurde deshalb in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden, aber auch hinsichtlich des schnellen Zugangs von Patienten zu Crizotinib, entschieden, ein Therapie-Switching in der Studie zu erlauben. Therapie-Switching heißt, dass Patienten nach Progress im Kontrollarm der Studie einen Therapiewechsel auf die zu diesem Zeitpunkt einzig verfügbare ALK-spezifische Therapie Crizotinib erhalten konnten.

Die meisten der Patienten im Chemotherapiearm der randomisierten Phase-III-Studie wechselten auch zu Crizotinib. Dies führte zu einem in beiden Armen vergleichbaren, aber klinisch

dennoch sehr bedeutsamen Gesamtüberleben von über 20 Monaten. 2012, also bereits fünf Jahre nach Erstbeschreibung des ALK-Gen-Rearrangements wurde Crizotinib eine EMA-Zulassung für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC erteilt. Die Umwandlung der bedingten in eine reguläre Zulassung wird zum Ende dieses Monats erwartet.

Was hat sich seit der ersten Zulassung von Crizotinib für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom geändert? Crizotinib wird in nationalen und internationalen Leitlinien ab der ersten Therapielinie für das fortgeschrittene ALK-positive NSCLC empfohlen und hat sich weltweit zum Therapiestandard bei dieser Krebsart entwickelt. Neben der inzwischen auch erteilten Erstlinienzulassung von Crizotinib für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC hat es jedoch vor allem die Prognose von Patienten mit dieser Krebsart deutlich verbessert.

Mit der sequentiellen ALK-spezifischen Behandlung dieser Krebsart gelingt es heutzutage, die Lebensqualität der Patienten deutlich länger zu erhalten und krankheitsspezifische Symptome wie Schmerzen und Atemnot zu lindern. Weiterhin hat sich im klinischen Alltag gezeigt, dass durch die sequentielle Therapie mit den verfügbaren ALK-spezifischen Tyrosinkinase-Inhibitoren inzwischen Überlebenszeiten von bis zu fünf Jahren bei den Patienten mit dieser Krebsart erzielt werden. Das ist klinisch bedeutsam, da, historisch betrachtet, die Überlebenszeit bei dieser Krebsart nur circa zwei Jahre betrug.

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung geht es heute aber im Wesentlichen um methodische Details. Wenn Sie mir erlauben, Herr Vorsitzender, würde ich deswegen an Friedhelm Leverkus direkt zurückgeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Leverkus, Sie sind dran.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Auch in der Nutzenbewertung wurde mehrfach ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Der G-BA hat im Prinzip auch gesehen, dass Crizotinib in der Versorgung eine bedeutende Rolle spielt. Crizotinib ist in mehreren Verfahren die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Wir haben 2013 in der Zweitlinie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der überlegenen Lebensqualitätsdaten und aufgrund der Morbiditätsparameter erhalten. Die Zulassung der EMA war eine bedingte Zulassung, sodass der G-BA eine Befristung ausgesprochen hat.

In der Erstlinie konnte Crizotinib auch mit überlegener Lebensqualität, überlegener Morbidität und überlegenem Safety-Profil einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten.

Wir haben Ihnen nun die Daten übermittelt, die wir der Zulassungsbehörde vorgelegt haben. Darüber hinaus haben wir Ihnen umfassende Zusatzanalysen, die für die Verfahrensmethoden nach dem IQWiG-Methodenpapier gefordert sind, vorgelegt.

Wir kommen zu dem Schluss, dass Crizotinib einen beträchtlichen Zusatznutzen hat. Dem ist das IQWiG gefolgt. Darüber freuen wir uns.

Wir möchten darauf hinweisen, dass wir die Patientenzahlen, die wir vorgelegt haben, als sehr realistisch einschätzen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich frage jetzt in die Runde: Gibt es von Ihnen Fragen zu diesem Thema? Wenn nicht, dann würde ich gerne eine Frage an Professor Wolf stellen. Meine Bitte wäre, dass er als Kliniker aus dem Versorgungsalltag zu diesem Thema berichtet.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Crizotinib ist für uns in der Uniklinik Köln bei den ALK-positiven Lungenkrebspatienten – das sind ungefähr 3 bis 4 Prozent der Patienten mit Adenokarzinom; das ist die häufigste histologische Subgruppe – der Standard, und zwar bereits in der Erstlinie. Da sind Übereinstimmungen mit allen nationalen und internationalen Leitlinien. Das wird auch in der neuen S-3-Leitlinie, die in den nächsten Wochen publiziert werden wird, für Deutschland so formuliert sein. Das heißt, wir behandeln in der Situation, um die es heute geht, nur Patienten, bei denen – da muss man eigentlich sagen: irrtümlich – in der Erstlinie keine ALK-Inhibitor-Therapie eingeleitet wurde und die dann Chemotherapie bekommen haben, mit Crizotinib. Da steht es für uns außer Frage, dass wir mit Crizotinib behandeln.

Die Überlegenheit des Crizotinib gegenüber der Chemotherapie ist ja sowohl in der Erst- wie in der Zweitlinie in zwei großen randomisierten Studien gezeigt worden. Vielleicht im Kontext der Diskussion heute: In der Zweitlinientherapie waren das über 350 Patienten. Es war ein signifikanter Vorteil bezüglich des Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens, der Lebensqualität und Symptomkontrolle. Für uns gibt es eigentlich keine Frage, dass das die Standardbehandlung ist.

Vielleicht auch, um einen kurzen Einblick in die aktuelle Diskussion zu geben, die national und international geführt wird: Es gibt ja weitere ALK-Inhibitoren, und die Diskussion geht nicht dahin, zu fragen, gibt man einen ALK-Inhibitor oder die Chemotherapie, sondern ausschließlich dahin, in welcher Reihenfolge die ALK-Inhibitoren in Zukunft eingesetzt werden. Von daher ist das für uns sowohl bezüglich der Studienlage, bezüglich der Leitlinienlage als auch bezüglich der klinischen Erfahrung die Standardtherapie.

Eine allerletzte Bemerkung zu den Überlebensdaten. Das ist ja praktisch in jeder Sitzung jetzt ein Thema. Ich möchte auch zum wiederholten Male unterstreichen: Wenn man so große Effektunterschiede hat zwischen zwei Medikamenten, wird es aus ethischen Gründen nicht mehr möglich sein, in randomisierten Studien die Überlebensnachweise darzustellen, die wir ja mit Recht über Jahrzehnte als Goldstandard kennengelernt haben, als die Unterschiede zwischen verschiedenen Chemotherapien so gering waren. Aber das werden wir nicht mehr bekommen in Zukunft. Man kann nicht, um irgendeiner Systematik Genüge zu tun, den Patienten bis zum Tod das wirksamere Medikament vorenthalten. Aber ich möchte darauf hinweisen, dass wir lernen müssen, neue Methoden zu akzeptieren. Es gibt mittlerweile viele Registerdaten von einem großen nationalen französischen Netzwerk, von den amerikanischen Comprehensive Cancer Centers, von unserem Netzwerk Genomische Medizin, und alle zeigen, dass auch das Überleben verlängert wird.

Wir haben zum Beispiel in unserer Population ein medianes Überleben von acht Monaten für die Chemotherapie und von 23 Monaten für die Patienten, die einen ALK-Inhibitor – das war in diesem Fall immer das Crizotinib – bekommen haben. Das ist fast eine Verdreifachung der Überlebenszeit. Die Daten sind wunderbar konsistent mit den amerikanischen Daten und auch konsistent mit den Überlebensdaten in der randomisierten Studie zur Zweitlinie, die ja auch 20,3 Monate betrug. Also von uns daher eigentlich ein ganz klares Statement.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Wolf. – Für das Protokoll: Ich halte fest, Professor Wörmann ist gerade erschienen. Herzlich willkommen! Sie kommen fast wie gerufen; denn ich hatte Herrn Professor Wolf gefragt: Wie sieht eigentlich die Bewertung von Crizotinib anwendungsbedingt im Versorgungsalltag aus? Vielleicht können Sie sich spontan auch dazu äußern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. Ich dachte, Sie wollen nur überprüfen, ob Herr Wolf und ich dieselbe Meinung haben. – Nein, wir haben die.

Der erste Punkt – wahrscheinlich hat Herr Wolf das schon gesagt – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es geht nach dem Motto: Doppelt gemoppelt hält vielleicht besser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich glauben wir, dass das zahlenmäßig inzwischen die untergeordnete Gruppe ist, weil wir denken, dass die deutliche Mehrzahl von Patienten heute in der Erstlinientherapie Crizotinib erhalten sollte, weil es deutlich besser verträglich und obendrein noch wirksamer ist als die Chemotherapie.

Wir reden aber über die kleine Gruppe von Patienten, die aus welchen Gründen auch immer, initial entweder nicht ALK-getestet worden ist oder eine, wie wir finden, nicht mehr leitliniengerechte Therapie bekommen hat. Dann ist der Punkt, den Herr Wolf sagte, genau der: Wir sehen eine verlängerte Überlebenszeit. Außerdem sehen wir eine dramatische Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit. Und was für uns mindestens so wichtig ist: Die Nebenwirkungen sind ungleich besser. Wir reden im Vergleich immer zu einer Cisplatinbasierten Therapie. Das heißt, selbst wenn es nur gleichwertig wäre, würden wir zuerst Crizotinib empfehlen, weil es für den Patienten deutlich besser verträglich ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte einmal auf die Frage des Umgangs mit diesen Cross-over-Daten eingehen. Sie haben in Ihrem Dossier auch eine weitergehende Analyse gemacht mit diesem RPSFTM-Modell, aus dem Sie auch mediane Überlebenszeiten ausgerechnet haben, die noch einen sehr deutlichen Unterschied zeigen. Unsere Fragen dazu lauten: Warum haben Sie dieses Modell ausgewählt? Es gibt ja verschiedene Modelle. Welche Voraussetzungen haben Ihre Daten dafür qualifiziert, durch dieses Modell analysiert zu werden?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Gillhaus.

Frau Gillhaus (Pfizer): Wir haben eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des OS durchgeführt mit dem RPSFTM-Modell. Hier sehen wir eindeutig einen signifikanten Vorteil für Crizotinib. Dieses Modell unterliegt der Annahme des konstanten Behandlungseffekts, das heißt, dass die Wirkung von Crizotinib immer gegeben ist, und das ist das, was diesem Modell zugrunde liegt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ja, und diese Annahme ist auch bestätigt durch Ihre Daten? Das wäre jetzt die Frage.

Herr Dr. Leverkus (Pfizer): Man kann diese Annahme nicht empirisch überprüfen, aber diese Annahme ist im Feld auch keine exotische Annahme. Wenn Sie sich das Cox Proportional Hazard Model anschauen, mit dem die Hazard Ratios in den ganzen Dossiers, in den ganzen Publikationen gemacht werden, finden Sie auch die Annahme, dass der Effekt über die Zeit konstant oder proportional ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Leverkus. – Frau Müller, eine Sekunde. Professor Wörmann hat sich gerade gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten uns auch in der Stellungnahme dazu etwas kritisch geäußert. Wir haben uns sehr intensiv mit dem Thema Switching Cross-over beschäftigt, weil es uns auch hier oft beschäftigt hat. Das Problem, das wir sehen, ist, dass, wenn man unterschiedliche Methoden anwendet, nicht identische Ergebnisse herauskommen. Ob man also das Inverse Censoring annimmt oder eben zwei Stadien von Latimer, es kommen nichtidentische Rahmen heraus. Die Sorge, die wir gelegentlich haben, ist, wenn man nur eine Methode macht, kann man das im weitesten Sinne von einem Picking suchen lassen. Also wir hätten es vorgezogen, mindestens zwei Methoden einzusetzen, um sicherzustellen, dass die Annahme wirklich stimmt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Gillhaus dazu.

Frau Gillhaus (Pfizer): Ich möchte noch zum RPSFTM-Modell ergänzen, dass dieses Modell die Eigenschaft hat, dass es die Randomisierung bewahrt im Gegensatz zu dem IPCW-Modell, sodass es hier gegenüber diesem Modell ja besser geeignet ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Professor Wörmann, wollen Sie sich jetzt dazu äußern? Sie zuckten gerade etwas.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Haben Sie einmal mit einem der anderen Modelle gerechnet?

Herr Dr. Leverkus (Pfizer): Das haben wir nicht gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war gerade Herr Leverkus. So eine Rechnung wurde nicht gemacht, nur damit es im Protokoll richtig geschrieben wird. – Wollen Sie ergänzen, Herr Leverkus?

Herr Dr. Leverkus (Pfizer): Ja. Es ist natürlich klar, das sind Modelle. Wenn wir jetzt wirklich randomisierte Overall-Survival-Daten haben, dann sind die natürlich aussagekräftiger als solche Modellrechnungen. Die Modellrechnungen verstehen wir als Sensitivitätsanalysen, die zusätzliche Informationen liefern. Die EMA hat dieses Modell auch in ihrer Beurteilung mit berücksichtigt und gewürdigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, zu dem Thema?

Frau Dr. Müller: Ich wollte ganz kurz auf diese Adjustierung für hohe Cross-over-Raten eingehen. Sie haben gesagt, die Annahme, dass Zeitunabhängigkeit der Therapiewirkung gegeben sei, weil es ohnehin normalerweise proportionale Hazards sind, also die Kurven proportional verlaufen würden. Ich denke, bei der Wahl der geeigneten Methode neben der Frage, gibt es unterschiedliche Ergebnisse je nach Methode, ist wichtig, ob die Annahmen wirk-

lich erfüllt sind. Das sind ja je nach Methode andere Annahmen. Deshalb würde ich da gerne noch einmal genauer nachhaken; denn ich denke nicht, dass die Frage, ob über die Zeit der Therapie Effekte parallel verlaufen, das Gleiche ist wie die Frage, die eigentlich hier adressiert werden müsste: Wirkt Crizotinib genauso gut, wenn ich es erst nach einer Chemotherapie gebe oder wenn ich es sofort gebe? Das ist für mich eigentlich eine fast medizinische Frage.

Ich denke, das ist ein Punkt, wo man vielleicht, wenn man diese Daten hat, etwas hätte untersuchen können. Wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen können? Ich sehe bisher noch nicht, dass diese Annahme hier valide belegt ist, nach dem, was Sie gesagt haben. Das wäre ein entscheidender Faktor bei der Wahl, wenn man zwischen den verschiedenen Methoden nur eine betrachtet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Gillhaus.

Frau Gillhaus (Pfizer): Dieses RPSFTM-Modell wird als Ergänzung zu der regulären ITT-Analyse gesehen. Hier geht es jetzt darum, das Gesamtüberleben zu untersuchen. Es geht jetzt nicht darum, zu untersuchen, wie wirkt Crizotinib, wenn ich es noch in einer späteren Linie gebe. Diese Annahme, dass Crizotinib dann auch eine Wirkung bei den Patienten hat, die auf Chemotherapie gewechselt haben, die muss man als gegeben ansehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Das ist etwas missverständlich. Ich glaube, da gab es ein Missverständnis. Ich meinte die Frage nach dem Cross-over. Es bekommen die Patienten ja zuerst die Therapie im Vergleichsarm und dann wechseln sie. Dieses Modell beruht meiner Meinung nach auf der Annahme, dass das keinen Unterschied macht, weil ja praktisch der Behandlungseffekt unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns nach vorne extrapoliert wird. Hinsichtlich dieser Annahme habe ich jetzt noch nicht verstanden, inwiefern Sie das belegt sehen.

Herr Dr. Leverkus (Pfizer): Diese Annahme ist nicht belegt. Es ist eben eine Annahme; daran glaubt man oder nicht. Wir sind ja auch nicht so weit gegangen, dass wir einen Zusatznutzen aus dem Modell abgeleitet haben wollen. Da gebe ich Ihnen recht. Das kann man im Prinzip mit diesen Modellen nicht machen. Wir würden es eher so sehen, wie es die EMA gemacht hat, dass man das als Hintergrundinformation mit berücksichtigt, aber keinen Zusatznutzen daraus ableiten würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also praktisch als Indiz oder wie soll man das verstehen?

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, genau. Unter gewissen Annahmen führte das dazu, dass man so einen Überlebenseffekt, so einen Hazard Ratio sieht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich hatte mich eigentlich aus einem anderen Grund gemeldet, komme aber vielleicht auf genau diese Fragen noch einmal zurück. Zunächst wollte ich einfach einmal auf die Gesamtheit der Stellungnahmen eingehen. Da gibt es vollkommen gegenläufige Missverständnisse, was unseren Bericht angeht. Da ist auf der einen Seite die DGHO, die

durch unseren Bericht die Aussage gestützt sieht, der Zusatznutzen ist nicht belegt. Das ist so nicht richtig. Das haben wir in unserem Bericht auch nicht geschrieben.

Auf der anderen Seite ist Pfizer. Pfizer sagt, dass das IQWiG den Zusatznutzen bestätigt hat. Das ist auch nicht richtig. Das haben wir in unserem Bericht auch nicht geschrieben.

Die Aufgabe dieser Dossierbewertung war, die nach der Befristung neu vorgelegten Daten aus dem zweiten Datenschnitt zu bewerten. Das haben wir im Detail gemacht, und diese Daten sind aus unserer Sicht nicht interpretierbar. Wir haben im Detail beschrieben, warum. Also diese beiden Interpretationen spiegeln unseren Bericht nicht wider.

Dann möchte ich auf die Diskussion um das RPSFTM zurückkommen. Da haben wir, denke ich, zwei Dinge zu diskutieren. Das eine ist in der Tat das, was Frau Müller angesprochen hat. Diese Modelle gehen von bestimmten Annahmen aus und diese Annahmen sind nicht überprüfbar. Diese eine Annahme ist der sogenannte Common-Treatment-Effekt. Da gebe ich Frau Müller recht, das ist etwas anderes als ein konstanter Behandlungseffekt, sondern es heißt, dass die Behandlung unabhängig von dem Zeitpunkt, ab dem sie beginnt, in der Krankheitsentwicklung eines Patienten den gleichen Effekt hat. Mir fällt es aus medizinischen Gründen schwer, dieser Annahme Glauben zu schenken. Herr Leverkus, Sie haben ganz richtig gesagt, das muss man glauben oder auch nicht, prüfen kann man das nicht.

Also das ist eine Annahme, die diesem Modell zugrunde liegt, die wir für hochkritisch halten, die nicht überprüfbar ist. Deshalb stehen wir diesem Modell generell kritisch gegenüber.

Der zweite Punkt ist die konkrete Berechnung, die im Dossier vorgelegt wird. Wir haben in unserer Dossierbewertung auch geschrieben, dass die Literatur beschreibt, dass je höher der Switchinganteil ist, umso unzuverlässiger diese Modelle werden. Wir haben hier einen sehr hohen Switchinganteil, also zusätzlich zu den generellen Zweifeln an diesen Modellen kommt hinzu, dass dieser hohe Switchinganteil die Aussagekraft dieser Modelle weiterhin abschwächt. Darüber hinaus hat Pfizer hier ein Modell gerechnet, das von dem in der Literatur verwendeten Modell abweicht. Ich glaube, wir brauchen hier jetzt nicht ins Detail zu gehen. Das wird schon daraus deutlich, dass Sie im Gegensatz zu der ITT-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt generieren. Das ist bei den üblicherweise durch die Literatur gestützten Modellen nicht der Fall. Das liegt an den Berechnungen, die Sie durchgeführt haben. Aus all diesen Gründen halten wir die Aussage aus diesem Modell für nicht belastbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Leverkus, wollen Sie sich dazu äußern? Oder Frau Gillhaus?

Frau Gillhaus (Pfizer): Ich möchte gerne etwas zu der von Ihnen beschriebenen Literatur sagen. Und zwar referenziert das IQWiG in seiner Dossierbewertung auf den Artikel von Latimer. Aus unserer Sicht ist es so, dass wenn sogar Switchinganteile von bis zu 94 Prozent vorliegen, nur eine Verzerrung von maximal 3 Prozent vorliegt. Das ist aus unserer Sicht noch tragbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich glaube, da interpretieren Sie die Literatur falsch. Zum einen gibt es von Latimer mehr Simulationen als Sie Patienten in Ihrer Studie haben. Die Mehrzahl dieser Simulationen zeigt hohe Verzerrungen bei steigender Switchingzahl. Diese 3 Prozent, die Sie da anführen, beziehen sich nicht auf die Verzerrung des Effekts, sondern die beziehen

sich ausschließlich auf eine Simulation in der Kontrollgruppe, quantitative Aussagen auf Effektebene liegen überhaupt nicht vor. Diese 3 Prozent haben mit unserer Fragestellung überhaupt nichts zu tun. Die generelle Aussage der Literatur ist: Mit der steigenden Switchingzahl steigt die Verzerrung in diesen Modellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das liegt ein bisschen auf der Hand. Ich würde es auch ähnlich interpretieren. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Zu dieser Annahme, Professor Wolf: Teilen Sie denn die Einschätzung rein aus klinischer Sicht, dass es völlig egal ist, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Linie man einen Patienten behandelt, dass der Effekt völlig gleich ist?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Das kann man nicht verallgemeinernd sagen, weil es tatsächlich bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren Beispiele gibt, wo die Effektivität zum Beispiel bezüglich des progressionsfreien Überlebens abhängig ist von der Linie. Hier allerdings haben wir die glückliche Situation, dass wir zwei randomisierte Studien vorliegen haben, eine in der Erstlinie und eine in der Zweitlinie. Bei beiden habe ich vergleichbare Ansprechraten und PFS-Raten, insbesondere auch in der Überlegenheit zur Chemotherapie, das heißt, in dieser Situation habe ich durch das Vorliegen zweier randomisierter Studien, genau in der ersten und in der zweiten Linie, den Beleg dafür, dass auch in der Zweitlinie von der gleichen Effektivität ausgegangen werden kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Grell, eine Nachfrage?

Frau Dr. Grell: Das ist sicherlich richtig, aber das Modell setzt ja da an, dass es egal ist, ob ich einen Patienten früh behandle oder spät. Dann müsste ich eigentlich sagen, dann müsste ich Patienten, auch um ihnen Nebenwirkungen zu ersparen, möglichst spät behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Es geht jetzt nicht darum, ob man Patienten überhaupt behandelt, sondern wann man mit den Kinase-Inhibitor einsetzt. Wir würden auf jeden Fall sagen, dass die Patienten das nebenwirkungsärmere und das wirkungsstärkere Medikament zu Beginn erhalten sollen. Es gibt auch noch ein zweites Argument, mit dem Kinase-Inhibitor früher anzufangen – aber ich glaube, das ist nicht direkt das Thema heute –, doch weil Sie danach direkt fragen, sage ich Ihnen, dass wir von vielen Studien wissen, dass Patienten, die mit Chemotherapie anfangen, zu mindestens einem Drittel gar nicht mehr die Zweitlinientherapie erreichen, weil dann der Allgemeinzustand schon zu schlecht ist. Alleine um diesen Effekt zu vermeiden, ist es indiziert, früh zu behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Teupen, Sie haben sich gemeldet.

Frau Teupen: In dem IQWiG-Bericht steht auch, dass Sie keine Daten zu Lebensqualität und Morbidität vorgelegt haben zu dem zweiten Datenschnitt. Können Sie kurz etwas dazu sagen. Ist es vielleicht begründet durch die Interpretierbarkeit der Daten? Bitte noch einen kurzen Hinweis dazu!

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, wir haben Ihnen die Daten von dem zweiten Datenschnitt vorgelegt, die wir der Zulassungsbehörde vorgelegt haben. Das waren die, die gefordert sind. Die Lebensqualitätsdaten sind im ersten Datenschnitt final, so wie Sie im Studienbericht nachlesen können. Die haben wir Ihnen auch noch einmal nach der Methodik vorgelegt, wie das gewünscht ist. Das heißt, wir haben dort Time-to-Situation-Analysen noch einmal neu berechnet, die wir bei der ersten Vorlage nicht gemacht haben.

Frau Teupen: Es gab keine aktuellen Daten zum zweiten Datenschnitt. Es waren die alten Daten?

Herr Leverkus (Pfizer): Genau. Die alten Daten der zweiten finalen Patient-Reported-Outcome-Daten, die haben wir Ihnen reanalysiert vorgelegt.

Frau Teupen: Also gab es dann keine mehr zum zweiten Datenschnitt? Wurden die nicht erhoben?

Herr Leverkus (Pfizer): Sie wurden erhoben. Aber die erste Auswertung des ersten Datenschnitts ist die finale Auswertung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Dazu direkt: Wir haben Ihre Studiendokumentation durchforstet, um irgendwie zu verstehen, was die Studienplanung ist. Wir haben keinen Hinweis darauf gefunden, dass die Lebensqualitätsdaten mit dem ersten Datenschnitt abgeschlossen sind. Das macht auch eigentlich keinen Sinn. Sie erheben diese Daten bis zum Ende der Studie und dann ist es Standard, alle erhobenen Daten auch auszuwerten. Sie erheben die Daten ja auch weiter. Diese Daten sind, wie auch die Daten zu den unerwünschten Ereignissen, zum zweiten Datenschnitt nicht aussagekräftig. Das haben wir ja auch in unserem Bericht beschrieben. Es macht keinen Sinn, diese Daten auszuwerten, nachdem die Patienten alle aus der Vergleichsgruppe herausgefallen sind.

Aber es gibt keinen Unterschied in der Studienplanung zwischen den UE-Daten und den Lebensqualitäts- und Symptomdaten. Deshalb hat auch uns gewundert, dass Sie im Gegensatz zu den UE-Daten die Lebensqualitätsdaten nicht vorgelegt haben.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich dazu äußern, Herr Leverkus?

Herr Leverkus (Pfizer): Ja. Die Befristung sagt im Prinzip aus, dass wir die Daten, die wir der EMA vorlegen, dem G-BA und der IQWiG vorlegen sollen. Das haben wir halt im Prinzip gemacht.

Die finalen Daten bezüglich eines progressionsfreien Überlebens und die finalen Daten bezüglich des Patient-Reported-Outcome sind die Daten aus dem ersten Datenschnitt. Das waren die finalen Daten, wie es im Protokoll nachzulesen ist.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Kann ich das so stehen lassen? – Ja, okay. – Frau Müller. – Das hat sich erledigt.

Gibt es weitere Fragen? – Herr Müller, Entschuldigung

Herr Müller: Ich habe zwei Fragen an die Fachgesellschaften. Zum einen: Können Sie einschätzen, wie viele ALK-positive Patienten bereits in der Erstlinie mit den spezifischen Kinasehemmern behandelt werden in Deutschland? Die zweite Frage: Wenn wir dann in der Zweitlinie sind, haben wir eine zVT, Docetaxel oder Pemetrexed für die Patienten, die sich für eine Chemotherapie eignen. Könnten Sie dazu noch eine Einschätzung geben, welchen Therapiestandard Sie für die kinasevorbehandelten Patienten in Deutschland sehen? Wenn wir davon ausgehen, dass wahrscheinlich ein Großteil der Patienten inzwischen in der Erstlinie eben kinasespezifisch behandelt wird. Welche Therapie würden Sie dann in der Zweitlinie sehen?

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Eine Frage an die Kliniker. Wer fängt an? Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Wolf?

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Die Frage zum Chemotherapiestandard. Das sind ja Adenokarzinome. Da wäre es das Pemetrexed, weil in der randomisierten Studie in der Zweitlinie aufgezeigt wurde, auch wenn die Studie darauf statistisch nicht ausgelegt war, dass das Pemetrexed eine höhere Wirksamkeit hat als das Docetaxel in dieser Gruppe.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Behandlung. Ich habe es vorhin kurz angedeutet: Wenn keine Möglichkeit mit einem anderen ALK-Inhibitor besteht, dann wäre es das Pemetrexed, aber wir haben ja nach Vorbehandlung mit Crizotinib für diese Patienten ein zweites Medikament, das Zykadia, das seit dem letzten Sommer zugelassen ist. Wir rechnen mit der Zulassung weiterer ALK-Inhibitoren. Mehrere sind in der klinischen Evaluation. Zum Teil gibt es hier auch Compassionate-Use-Programme, sodass jede Diskussion in erster Linie ist, wie sequentiell therapiere ich mit den ALK-Inhibitoren; die Chemotherapie ist eigentlich nur noch die absolute Notlösung.

Ich möchte in dem Zusammenhang, bevor Herr Wörmann zu Wort kommt, noch einmal ganz kurz darauf hinweisen, dass ich von der Methodik, um das Cross-over zu neutralisieren, mathematisch nicht ganz so viel verstehe. Aber ich möchte an eines erinnern: Die Zulassungsstudie für das Docetaxel, 7,5 Monate in der Zweitlinie Gesamtüberlebenszeit. Wir haben hier im Crizotinib-Arm in der randomisierten Studie, in der Zweitlinie 20,3, und im Pemetrexed-Arm 22,8. Ich glaube, das muss man auch noch mal klar sagen: Das sind wenige Monate, die die Patienten mit Chemotherapie haben, und das ist ein Bereich von zwei Jahren ab Zweitlinie gemessen. Es gibt, glaube ich, keinen Kliniker weltweit, der daran zweifelt, dass die Patienten deutlich länger leben, nicht nur besser. Man sollte einfach die Diskussion nicht immer nur auf die Lebensqualität beschränken. Man muss auch einmal klar sagen, das wünschen wir uns schon ewig lange, dass die Patienten länger leben und nicht nur wenige Monate Überlebenszeit haben. Und hier haben sie nun noch Jahre an medianer Überlebenszeit.

Ich glaube, auch wenn das nicht in der randomisierten Studie gezeigt ist, die absoluten Daten und die Registerdaten von drei großen internationalen Arbeitsgruppen belegen das meiner Meinung nach eindeutig.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann zu den Fragen von Herrn Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dieselbe Richtung: Chemotherapie ist fast nur noch in der Drittlinientherapie drin. Das liegt zum einen daran, dass Crizotinib zugelassen ist, zum anderen aber auch, dass, glaube ich, erfreulicherweise die meisten dieser Patienten entwe-

der in Zentren selbst oder in Netzwerken behandelt werden. Da gibt es guten Zugang zu der nächsten Generation der Kinase-Inhibitoren, die erfreulich wenige Nebenwirkungen zu haben scheinen. Die Chemotherapie ist eigentlich Drittlinie inzwischen.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Ich schaue in die Runde. – Ich sehe keine weiteren Fragen.

Herr Leverkus, Sie kennen im Grunde fast das Ritual am Ende einer Anhörung. Sie hätten die Gelegenheit, Ihre Sichtweise zusammenfassend darzustellen.

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, das mache ich ganz kurz. Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Sehr geehrte Anwesende, wir danken für die offene Diskussion und die Nachfragen. Wir haben eine interessante Diskussion bezüglich des RPSFTM-Modells gehabt. Wir gehen, wie gesagt, nicht davon aus, dass wir Nutzen ableiten wollen. Von daher sind wir da auch zurückhaltend, wie es mit den Annahmen ist. Aber wenn man sich den Hazard Ratio von 0,4 anschaut, das ist ja im Prinzip auch das, was Herr Wolf in den historischen Vergleichen gefunden hat. Von daher denken wir nicht, dass das ganz so daneben ist, und wir sollten es eher als Zusatzinformation betrachten, so wie die EMA es auch gemacht hat.

Darüber hinaus hat Crizotinib, wie wir ebenfalls gehört haben, einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Lebensqualität, der Morbiditätsparameter und des Safety-Profiles. Über die Patientenzahlen haben wir im Zusammenhang mit die Second-Line auch gehört, dass die eher zurückgehen und dass unsere Schätzung im Dossier eigentlich eine realistische Schätzung ist.

Wir danken Ihnen vielmals für die offene Diskussion.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Leverkus. – Dann können wir die Anhörung schließen. Sie können davon ausgehen, dass im Licht dieser Anhörung eine entsprechende Reflektion stattfinden wird.

Danke für die Teilnahme heute. Das geht an alle Teilnehmer. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg bzw. diejenigen, die zu den nächsten Themen noch da sind, bitte ich, einfach hier-zubleiben.

Schönen Dank und auf Wiedersehen.

Ende der Anhörung: 10.50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2012-11-15-D-040 Crizotinib

Stand: April 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Crizotinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, vorbehandelten ALK-positiven nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Tabelle II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> • chirurgische Resektion • Radiotherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> • es liegen noch keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) vor • Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC • Erwähnung im Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe vom 17.06.2010 • Vereinbarung des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung der Positronenemissionstomographie (PET) in Krankenhäusern bei den Indikationen NSCLC und solide Lungenrundherde gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V, Stand: 15. März 2007 • Beschluss des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010 • Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (<i>non small cell lung cancer</i> , NSCLC).
Ifofamid L01AA06 (Holoxan®)	Mono- oder Kombinationschemotherapie des inoperablen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	<u>Nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit überwiegender plattenepithelialer Histologie</u> Monotherapie: - Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. - Zweitlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Kombination mit Cisplatin: - First-line Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.
Gemcitabin L01BC05 (Gemzar®)	In Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). Eine Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV)
Vinorelbin L01CA04 (Navelbine®)	Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium III oder IV) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand.
Etoposid L01CB01 (Vepesid®K)	In Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Paclitaxel	In Kombination mit Cisplatin für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell

L01CD01 (Paclit [®])	kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.
Docetaxel L01CD02 (Taxotere [®])	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie. In Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms ohne vorausgegangene Chemotherapie.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac [®]	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie als Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom eingesetzt.
Cisplatin L01XA01 Cisplatin medac [®]	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Etoposid, Mitomycin+Ifosfamid, Radio-Chemotherapie).
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation: Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCL) bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) im Rahmen einer Kombinationstherapie. Für die Kombinationstherapie des NSCLC zugelassene Wirkstoffe: Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin. (G-BA-Beschluss vom 21.11.2006, AM-RL Anlage VI):
Bevacizumab L01XC07 (Avastin [®])	Zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung des inoperablen fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidivierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie.
Gefitinib L01XE02 (Iressa [®])	Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Tyrosinkinase.
Erlotinib L01XE03 (Tarceva [®])	Zur First-Line-Behandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Auch als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist. Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-ICH (Immunohistochemie)-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V**

Vorgang: 2012-B-011

Stand: April 2012

Indikation für die Recherche:

Geplante Zulassung („bedingte Zulassung“): Behandlung des fortgeschrittenen, vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK-)positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes ALK-positives nicht kleinzelliges Lungenkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2012 eingeschränkt und die Recherche am 03.04.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Recherche ergab 266 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 45 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 28 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Leitlinien	
AWMF (2010): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft	Systemtherapie (Zweitlinie und weitere) Empfehlungen: <ul style="list-style-type: none">• Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (Empfehlungsgrad A). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. <u>In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.</u>• Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien, auch in der Zeitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (Empfehlungsgrad B). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).• Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).• Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D).
Stahel et al. 2011: 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: Small-cell lung cancer	Note: <u>Routine testing for EML4-ALK is not currently recommended outside of clinical trials.</u> However, emerging data for ALK inhibition are promising and may lead to a clinical indication for routine testing. (LoE: V / SoR: A). Second- and third-line therapy in non small- cell lung cancer: <ul style="list-style-type: none">• Second or third-line therapy should be offered to patients with good PS who present with signs of disease progression (radiological and/or clinical) after first or second-line therapy (LoE: I / SoE: A).• In second-line, chemotherapy or an EGFR TKI can be offered to patients. In third line, an EGFR TKI may be considered when patients have not received EGFR TKIs previously. Patients in good general condition in third or subsequent lines should be entered in clinical studies. (LoE: II / SoE: B).• Patients with symptomatic brain metastases may be considered for treatment with an EGFR TKI. (LoE: V / SoE: B).• Different drugs have been registered for the treatment of patients who progress during first-line therapy. (Loe: I / SoE: B).

	<ul style="list-style-type: none"> • For <u>nonsquamous tumors</u>, data support the use of <u>pemetrexed</u> or <u>EGFR TKIs</u>. (LoE: II /SoE: B) • For <u>squamous tumors</u>, data support the use of <u>docetaxel</u> or <u>EGFR TKIs</u>. (LoE: II / SoE: B) • In the presence of EGFR sensitizing mutations, the use of an EGFR TKI is recommended if not received previously. (LoE: II /SoE: B). There are no convincing data to support the use of chemotherapy or an EGFR TKI in patients with PS 3 or 4. However, patients with activating EGFR mutations might benefit from EGFR TKIs. <u>In daily practice, there are many patients in whom only supportive treatment is recommended.</u> • Second- or third-line therapy with an EGFR TKI might be considered even in patients with PS 3-4 harboring an activating EGFR mutation. (LoE: V /SoE: C).
<p>Felip et al. 2011: Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy. 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010.</p>	<p>Second-and third-line therapy in non-small-cell lung cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Which patients should receive second or third-line therapy?</u>: Second or third-line therapy should be offered to patients with good PS who present with signs of disease progression (radiological and/or clinical) after first or second-line therapy. (LoE: I /SoE: A). • <u>What kind of treatment should be offered in second-line? What kind of treatment should be offered in third-line?</u>: In second-line, chemotherapy or an EGFR TKI can be offered to patients. In third-line, an EGFR TKI may be considered when patients have not received EGFR TKIs previously. Patients in good general condition in third or consequent lines should be entered in clinical studies (LoE: II / SoE: B). • <u>Is second-line therapy indicated in patients with progressive disease during first-line chemotherapy?</u>: Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib (harboring an EGFR mutation), or Pemetrexed is considered acceptable as second-line therapy for patients with NSCLC and good PS who progressed during first-line therapy (LoE: I / SoE: B). • <u>Are there any selection criteria for the choice of treatment in second or third-line NSCLC with regard to histology?</u>: For nonsquamous tumors, data support the use of Pemetrexed or EGFR TKIs (LoE: II / SoE: B). For squamous tumors, data support the use of Docetaxel or EGFR TKIs (LoE: II / SoE: B).
<p>NHMRC 2004: Clinical practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of Lung Cancer.</p>	<p>THE ROLE OF SECOND-LINE CHEMOTHERAPY AND OTHER AGENTS IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The aim of treatment of advanced NSCLC is palliative. • In selected good performance status patients, secondline chemotherapy with <u>docetaxel may be considered</u> (LoE: II).
<p>Azzoli et al. 2010: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer.</p> <p><i>Siehe auch: Pfister et al. 2003: American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003</i></p>	<p>Second-Line Chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</u>
<p>IKNL 2011: Niet-kleincellig longcarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0</p>	<p>Zweitlinientherapie: Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem progressiven NSCLC (PS 0-2) sollte eine Zweitlinientherapie angeboten bekommen. <u>Es liegt unzureichende Evidenz vor, um eine Chemotherapie vorrangig zu empfehlen.</u> • Bei Patienten mit einer <u>zweiten oder dritten Progression und einem PS 3, kann eine Behandlung mit Erlotinib in Betracht gezogen werden.</u>

<p>Siehe auch: IKNL 2004: Non-small cell lung cancer Nation-wide guideline, Version: 1.0</p>	<p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan und EGFR-TKIs</u> verbessern das Überleben von Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierenden Chemotherapie. (Evidenzquellen (Niveau 1): A2 Fossella 2000, A2 Hanna 2004, A2 Shepherd 2005, A2 Thatcher 2005, A2 Ramlou 2006, A2 Kim 2008, A1 Di Maio 2009, Di Maio 2010). • Eine Kombinationschemotherapie bei Patienten mit progressiver Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie hat keinen Stellenwert. (Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009). • Es <u>existiert kein Standard-Monochemotherapieschema für Patienten mit einer progressiven Erkrankung nach einer Platinbasierten Chemotherapie außer Erlotinib für Patienten mit einem PS 3 und/oder in der Drittlinientherapie.</u> (Evidenzquellen (Niveau 1): A1 Di Maio 2009). <p><u>Anmerkungen:</u> <i>Die Wahl der Zweitlinienbehandlung wird bestimmt durch eine große Anzahl an Faktoren: a.) Patientenrelevante Faktoren (PS, residuale Toxizität der vorhergegangenen Chemotherapie, die Art der zugeführten Chemotherapie, dem Therapiefreien Intervall und die Bedeutsamkeit der Tumorkontrolle), b.) Tumorrelevante Charakteristiken (z.B. Histologie und EGFR-Mutation), c.) die zu erwartende Toxizität der Behandlung.</i></p> <hr/> <p>Second-line treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following first-line chemotherapy, <u>best supportive care is preferred; additionally, patients may be considered for second-line chemotherapy.</u> <i>Evidenz: For patients with stage IIIB/IV NSCLC and WHO performance status 0-1 with progression following platinum-containing chemotherapy, <u>single-agent docetaxel plus best supportive care improves survival (Level 1) and quality of life (Level 3); treatment is considered cost-effective. (Level 1-3: Survival: Shepherd 2000409, Fossella 2000 /Quality of life: Shepherd 2000 /Cost-effectiveness: Leigh 2002).</u></i>
<p>Cheng 2011: Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology</p>	<p>Target Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult patients with locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) NSCLC with non-squamous histology who have recently completed first-line platinum-based doublet induction chemotherapy. <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed switch maintenance is a reasonable treatment option after platinum-based doublet induction chemotherapy for a select population of patients with non-squamous stage IIIB or IV non-small cell lung cancer. Further research is required to identify patients that may derive benefit from switch maintenance pemetrexed versus those who may safely have a treatment interruption before beginning second-line pemetrexed chemotherapy (Basierend auf einer Phase-III-Studie → <i>Quelle: Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40.</i>
<p>Noble et al. 2006: Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical</p>	<p>Target Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • These recommendations apply to adult patients with advanced or metastatic NSCLC that has recurred or progressed following prior systemic therapy.

<p>Practice Guideline.</p>	<p>Recommendations and Key Evidence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Single-agent <u>docetaxel</u> (Taxotere®) at a dose of 75 mg/m² every three weeks is recommended as second-line therapy for patients with recurrent or progressive NSCLC and adequate performance status (0-2) (<i>Evidenz: Basierend auf zwei Phase-III-Studien</i>). • Single-agent <u>pemetrexed</u> (Alimta®) at a dose of 500 mg/m² every three weeks is also an option for second-line therapy of recurrent or progressive disease, if available. This chemotherapy should be administered with vitamin supplements: oral folic acid 350-1,000 mcg daily and intramuscular vitamin B12 1,000 mcg every nine weeks, beginning between one to two weeks before, and continuing until three weeks after chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>) • Oral <u>topotecan</u> at a dose of 2.3 mg/m² administered day 1-5 every three weeks is not recommended for second-line therapy of recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>) • <u>Docetaxel</u> administered at a dose of 33.3-40 mg/m² (for six weeks on an eight-week cycle or for three weeks on a four-week cycle) may be considered in patients at <u>high risk of hematologic toxicity</u> or with a previous history of febrile neutropenia using the three-weekly docetaxel schedule (<i>Evidenz: Basierend auf 4 RCTs</i>) • <u>Combination chemotherapy</u> (docetaxel-based or other) is <u>not currently recommended</u> as second-line or subsequent therapy for recurrent or progressive disease (<i>Evidenz: Basierend auf kleinen Studien</i>) • <u>Erlotinib</u> at a dose of 150 mg/day is recommended as third-line therapy for patients with advanced recurrent or progressive NSCLC who maintain a good performance status <u>following previous platinum-based and docetaxel (or pemetrexed) chemotherapy</u>. Erlotinib is also an option for second-line therapy, particularly in patients who are not candidates for chemotherapy or for those with <u>progression after first-line docetaxel-platinum chemotherapy</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>) • <u>Gefitinib</u> at a dose of 250 mg/day <u>may be considered</u> for second-line and subsequent therapy only for selected symptomatic <u>patients who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available</u> (<i>Evidenz: Basierend auf einer Phase-III-Studie</i>)
<p>Feld et al. 2006: Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.</p>	<p>Target Population: This practice guideline applies to adult patients with non-small cell lung cancer. The focus of the practice guideline is on treatment for recurrent or relapsed disease, although evidence for the effectiveness of first-line treatment is reviewed where available. Most of the initial use for these compounds will be as second- or third-line treatment.</p> <p>Recommendations and Key Evidence: <i>Treatment for Relapsed or Recurrent Disease</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient evidence exists to recommend the use of gefitinib or erlotinib over docetaxel as routine second-line treatment for relapsed or recurrent non-small cell lung cancer. • Gefitinib monotherapy, if available, may be considered as a second-line and subsequent treatment option for selected symptomatic patients with advanced non-small cell lung cancer who are not candidates for chemotherapy and for whom erlotinib is not available (<i>Evidenz: Basierend auf einer RCT</i>).
	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib monotherapy is recommended as third-line treatment for non-small cell lung cancer patients who have failed previous chemotherapy and who maintain a good performance status. Erlotinib is also an option for second-line therapy for patients who are not candidates for second-line chemotherapy (<i>Evidenz: Basierend auf einem RCT</i>).

<p>D'Addario et al. 2010: Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup.</p>	<p>Second-line/third-line therapies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Second-line treatment improves disease-related symptoms and survival in patients with PS0–2 [<u>docetaxel, pemetrexed (non-squamous histology only), gefitinib</u>]; <u>the same is true for erlotinib in second-line patients who cannot tolerate chemotherapy and third-line patients with PS0–3</u> [LoE: I, A]. • Second-line combination regimens have demonstrated higher response and progression-free survival but no improvement of overall survival compared with single-agent treatments in a recent meta-analysis [LoE: I, A].
---	---

Cochrane Reviews

<p>Bonfill et al. 2009: Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs und CCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Vorbehandelte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom Patienten (<i>Hinweis: Keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Chemotherapien bzw. dem Krankheitsstadium</i>)</p> <p>Vergleich: Jede Zweitlinienchemotherapie (<i>Keine Einschränkungen in: Mono- oder Kombinationstherapie, Dosierung, Anzahl an Zyklen, adjuvante, neoadjuvante oder primäre Therapie</i>) vs. Placebo oder eine konventionelle supportive Therapie.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenkrebsmortalität, Mortalität (jede Ursache), Überleben. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankheitsfreies Überleben (in Wochen), Lebensqualität, Funktionsstatus, Ansprechrate (komplett¹/partiell²), Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse <p>Ergebnisse (basierend auf einer Studie mit 204 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich in der Studie: Docetaxel vs. Best Supportive Care (BSC). <i>Hinweis: Nach einer sehr hohen Toxizitätsrate unter Docetaxel 100 mg/m², wurde die Dosierung auf 75 mg/m² gesenkt. 81% Patienten in der BSC Gruppe befanden sich in Stadium IV, verglichen mit 76% in der Chemotherapie-Gruppe. In beiden Gruppen hatten ca. 75% lediglich eine chemotherapeutische Behandlung zuvor bekommen.</i> • <u>Überleben:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich unter Docetaxel eine Verlängerung des Überleben von 2.4 Monaten [Median: 7.0 Monate (5.9 für 100 mg/m² und 7.0 für 75 mg/m²) vs. 4.6 Monate]. ○ Die Überlebensrate unter Docetaxel lag nach einem Jahr bei 29% Patienten (19% für die 100 mg/m² subgruppe und 37% für die 75 mg/m² subgruppe) vs. 19% unter BSC. • <u>Mortalität:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 Patienten (5 in der hohen Dosierung und 1 Patient in der niedrigeren Dosierung) unter der Chemotherapie starben innerhalb von 30 Tagen an Ursachen, die nicht im Zusammenhang mit einer progressiven Erkrankung standen: fatale Neutropenien und/ oder Pneumonien. • <u>Lebensqualität:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht in diesem Review berücksichtigt (<i>Hinweis: Berichtet in Sheperd 2000</i>). • <u>Response:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ca. 6 % der Patienten unter der Chemotherapie erreichten ein partielles Ansprechen, während 0% ein komplettes Ansprechen aufwiesen. Die Gesamtdauer des Ansprechens betrug dabei 26.1 Wochen (basierend auf 84 Patienten).
---	---

	<p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen unter der Chemotherapie (5 in der hochdosierten und 1 Patient in der niedrig dosierten) aufgrund von tödlichen Neutropenien und Pneumonien. • Hämatologische Nebenwirkungen inkl. Grad 3-4 Neutropenien, kamen allgemein bei 76% der Patienten unter Docetaxel (86% bei 100 mg/m² und 67% bei 75 mg/m²). • Febrile Neutropenien kamen bei 22% (N=11) unter Docetaxel 100 mg/m² vor und bei 1.8% (N=1) in der niedrigeren Dosierung. • Grad 3-4 Anämien kamen bei 16.3% in der Docetaxel 100 mg/m² und bei 5.5% unter der niedrigeren Dosierung vor. • Zusätzlich traten häufiger nicht hämatologische Nebenwirkungen unter der Chemotherapie im Vergleich zu BSC auf. Dabei Asthenie (100 mg/m²: 61.2%; 75mg/m²: 54.5%), Diarrhö (100 mg/m²: 30.6%; 75mg/m²: 36.4%), Fieber (100 mg/m²: 36.7%; 75mg/m²: 61.8%), Infektionen (100 mg/m²: 36.7%; 75mg/m²: 30.9%); Übelkeit (100 mg/m²: 34.7%; 75,g/m²: 36.4%), neurosensorische Veränderungen (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 20%), pulmonale Toxizitäten (100 mg/m²: 53.1%; 75mg/m²: 38.2%), Stomatitis (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 25.5%), Erbrechen (100 mg/m²: 26.5%; 75mg/m²: 23.6%). • Wenn nur Nebenwirkungen mit Grad 3-4 berücksichtigt wurden, waren die Häufigkeiten unter der Chemotherapie höher, im Vergleich zu BSC (<i>Hinweis: Wenn auch allgemein niedriger</i>). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unzureichende Informationen über die Methode der Randomisierung und der verdeckten Zuteilung. • Unzureichende Informationen über Studienabbrüche. • Kleiner Stichprobenumfang in der Studie. • Daten zur Lebensqualität nicht vorhanden. <p>¹Komplettes Ansprechen: 'total disappearance of all known disease, over a period of at least 4 weeks.'</p> <p>²Partielles Ansprechen: 'in the case of bi-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the products of the greatest perpendicular diameters of all measurable lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart. In the case of uni-dimensionally measurable disease, reduction of at least 50% in the sum of the greatest diameters of all lesions, determined through two observations not more than 4 weeks apart.'</p>
<p>Debaldo et al. 2009: Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.</p> <p>Vergleich: Monochemotherapie (jede) vs. eine Kombinationschemotherapie <u>bzw.</u> eine Kombinationschemotherapie vs. eine Dreifachkombinationschemotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechrage • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Überleben; Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 65 Studien mit insgesamt 13601 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zweifachkombinationschemotherapie vs. Monochemotherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrage (OR: 0.42, 95%KI: 0.37 -0.47, P < 0.001) und der 1-Jahres Überlebensrate (OR: 0.80, 95% KI 0.70 - 0.91, P < 0.001). Der mediane Überlebens Ratio lag bei 0.83 (95% KI 0.79 - 0.89, P < 0.001).

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zweifachkombinationstherapie vs. Dreifachkombinationstherapie:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Dreifachkombinationstherapie hinsichtlich der Ansprechrate (OR: 0.66, 95% KI 0.58 - 0.75, P < 0.001), nicht jedoch für die 1-Jahres Überlebensrate. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohes Maß an fehlenden Daten. • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Bei der Analyse zur Überlebensrate, wurde der Median anstatt der Hazard Ratio (basierend auf individuellen Daten) genutzt.
--	--

<p>Lester et al. 2009: Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzellige Lungenkarzinom plus thorakaler Symptome</p> <p>Vergleich: Verschiedene palliative Radiotherapieregime</p> <p>Endpunkte: Verbesserung der bedeutsamen thorakalen Symptome, Nebenwirkungen (kurzzeitige und langzeitige) , Lebensqualität, Überleben</p> <p>Ergebnisse (<u>Hinweis:</u> Aufgrund der hohen Heterogenität zwischen den Studien, wurde keine gepoolte Analyse durchgeführt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich keine belastbare Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung der thorakalen Symptome, wenn jedes Radiotherapieregime untersucht wurde. • Höher dosierte Behandlungen zeigten eine höhere Nebenwirkungsrate, vor allem hinsichtlich Speiseröhrendzündungen. • Es zeigte sich unter einer höher dosierten Radiotherapie, bei Patienten mit einem besseren Gesundheitszustand, ein moderater Anstieg hinsichtlich der Überlebensrate (5% nach einem Jahr und 3% nach 2 Jahren). • Einige Regime waren mit einem erhöhten Risiko an Strahlenmyelitis assoziiert. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapien oder eine Kombinationstherapie wurde nicht untersucht. • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien. • Keine Angaben zur Lebensqualität.
--	--

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte

<p>Al-Saleh et al. 2012: Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Vergleich: Pemetrexed vs. andere Behandlungen oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien): <u>Hinweis:</u> Vier Studien wurden im Erstlinientherapiebereich durchgeführt, eine Studie als Zweitlinientherapie und eine als Erhaltungstherapie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Kontrolle (HR: 0.89; 95%KI: 0.80-0.99). Dieser vorteilhafte Effekt, war jedoch auf <u>nicht-Plattenepithelkarzinom</u> Patienten beschränkt (HR: 0.82; 95%KI: 0.73-0.91). • Pemetrexed zeigte keinen stat. signifikanten Vorteil gegenüber anderen Chemotherapien, bei Patienten <u>mit</u> einem Plattenepithelkarzinom.
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen: Es zeigten sich in allen Studien weniger Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Pemetrexed. <u>Insbesondere:</u> Eine niedrigere Rate an hämatologischen Nebenwirkungen. Stat. signifikant weniger Neutropenien (OR: 0.41; 95%KI: 0.18-0.93). Zusätzlich eine höhere, jedoch nicht stat. signifikante Alaninaminotransferase (OR: 11.68; 95%KI: 0.64-212.19). Kein Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz an Anämien. • <u>Studie von Hanna et al. 2004 → Vergleich Docetaxel vs. Pemetrexed in der Zweitlinientherapie:</u> Es zeigte sich kein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens unter Pemetrexed gegenüber Docetaxel (75mg/m²).
<p>McLeod et al. 2009 (HTA): Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer.</p>	<p>Indikation: Behandlung bei rückfälligen NSCLC</p> <p>Ergebnisse (basierend auf einer Studie (RCT)):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich in der Studie: Erlotinib vs. Placebo. • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Anstieg um 42.5% hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Placebo (HR: 0.70; 6.7 Monate vs. 4.7 Monate; p<0.001). • Das Progressionsfreie Überleben war stat. signifikant länger unter einer Erlotinib Therapie (2.2. Monate vs. 1.8 Monate; p<0.001; HR: 0.61). • Die Gesamtansprechrate war stat. signifikant höher unter Erlotinib (8.9% vs. 0.9%; p<0.001). • Die meisten Patienten erfuhren nicht-hämatologische Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen: Darunter traten am meisten Hautausschläge (76%) und Durchfälle (55%) auf. • <u>Hinweis:</u> Da zurzeit keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien existieren, hat der Hersteller einen indirekten Vergleich durchgeführt (Verfahren nicht weiter beschrieben). Hier wurde Erlotinib gegenüber Docetaxel verglichen. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit, bei jedoch geringeren Nebenwirkungen unter Erlotinib, insbesondere febrile Neutropenien. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine direkt vergleichenden Studien zu Erlotinib mit anderen Chemotherapien. • Heterogenität zwischen den Studien für den indirekten Vergleich hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientenkollektiv bei Erlotinib (Alter) ○ Therapielinie ○ Performance Status der Patienten
<p>Qi et al. 2011: The Role of Vandetanib in the Second-Line Treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: A Meta-Analysis of four randomized controlled trials.</p>	<p>Vergleich: Vandetanib vs. „Standard Zweitlinientherapie“ (inkl. Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Nebenwirkungen, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien, 1 Phase II und 2 Phase III Studien; N(total)=3292 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Folgende Vergleiche wurden in den Studien durchgeführt:</u> Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel (Phase III); Vandetanib vs. Erlotinib (Phase III) Pemetrexed+Vandetanib vs. Pemetrexed (Phase III); Vandetanib + Docetaxel vs. Docetaxel (Phase II). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

	<ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein grenzwärtiger stat. signifikanter Vorteil unter einer Vandetanib Therapie hinsichtlich des PFS (HR: 0.91; 95%KI: 0.83-1.00; p=0.039). • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Vandetanib Therapie hinsichtlich der Gesamtansprechrates (RR: 1.49; 95%KI: 1.04-2.14; p=0.02), bei jedoch gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p=0.029). • Es zeigten sich stat. signifikant weniger Anämien (Grad 3-4) unter einer Therapie mit Vandetanib (p=0.0001). Alle anderen Nebenwirkungen traten im vergleichbaren Maße auf. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Studien hinsichtlich: Histologie des NSCLC, Arzneimittel, Einschlusskriterien, Behandlungsschemata. • Analyse basiert nicht auf individuellen Daten.
<p>Qi et al. 2012: Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Vergleich: Pemetrexed-basierte Kombinationschemotherapie vs. Pemetrexed Monochemotherapie.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrates, Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs; N(total)= 1.186 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>In den Studien wurden folgende Vergleiche durchgeführt:</u> Vandetanib + Pemetrexed vs. Pemetrexed (Phase III); Pemetrexed + Carboplatin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Enzastaurin vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Matuzumab vs. Pemetrexed (Phase II); Pemetrexed + Bortezomib vs. Pemetrexed vs. Bortezomib (Phase II). • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber der Monochemotherapie hinsichtlich des PFS (HR: 0.82, 95%KI: 0.71–0.95, p=0.007) und der Gesamtansprechrates (OR: 2.39, 95% KI: 1.58–3.62, p=0.000). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. • Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) (OR: 2.3, 95% KI: 1.4–3.77, p=0.001), Thrombozytopenien (OR: 6.41, 95% KI: 2.57–16.0, p=0.000) und Leukopenien (OR: 2.45, 95% KI: 1.13–5.34, p=0.024) unter einer Pemetrexed-basierten Kombinationschemotherapie auf. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Behandlungsschemata. • Verblindung nicht immer durchgeführt. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Di Maio et al. 2009: Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Vergleich: Kombinationschemotherapie vs. Monochemotherapie</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Ansprechrates, progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit 847 Patienten):</p> <p><u>Allgemein:</u> 2 Studien der Phase III und 4 Studien der Phase II. 90% der Patienten hatten einen PS von 0 oder 1; 80% der Patienten hatten vorher eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Alle, bis auf eine Studie, Studien testeten eine von der Erstlinientherapie abweichende Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben:</u> Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ansprechrate</u>: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Kombinationschemotherapie (15.1% vs. 7.1%; p=0.0004). • <u>Progressionsfreies Überleben</u>: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationschemotherapie (14 Wochen vs. 11.7 Wochen; p=0.0009; HR: 0.79; 95%KI: 0.68-0.91). • <u>Nebenwirkungen</u>: Es traten stat. signifikant mehr hämatologische (41% vs. 25%; p<0.0001) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (28% vs. 22%; p=0.034) Grad 3-4 unter der Kombinationschemotherapie auf. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Behandlungsschemata.
<p>Qi & Yao 2011: Meta-analysis of Docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis März 2011.</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC</p> <p>Vergleich: Docetaxel Kombinationschemotherapie vs. Docetaxel Monochemotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrare, 1-Jahres Überlebensrate, Nebenwirkungen (Grad 3-4) <p>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien mit N=2126 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Die untersuchten AM waren: <i>Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Gemcitabin oder Vinorelbin vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+Gemcitabin vs. Docetaxel; Docetaxel+Carboplatin vs. Docetaxel; Vandetanib+Docetaxel vs. Docetaxel; Docetaxel+Irinotecan vs. Docetaxel; Docetaxel+S-1 vs. Docetaxel.</i> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Docetaxel Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtansprechrare (OR: 1.42; 95%KI: 1.13-1.80; p=0.03) und dem progressionsfreien Überleben (OR: 0.81; 95%KI: 0.69-0.96; p=0.013). • Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (OR: 1.2; 95%KI: 1.00-1.45; p=0.05), Thrombozytopenien (OR: 4.53; 95%KI: 1.75-11.75; p=0.002) und Durchfälle (OR: 1.78; 95%KI: 1.16-2.74; p=0.008) unter der Kombinationschemotherapie auf, wenn verglichen wird mit einer Docetaxel Monotherapie. Andere Nebenwirkungen traten in vergleichbarem Maße zwischen den Interventionen auf. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden sowohl Phase II als auch Phase III Studien eingeschlossen. • Unterschiede in den Behandlungsschemata. • Kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Jiang et al. 2011: Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs bis 2009.</p> <p>Population: NSCLC Patienten im Stadium IIIB oder IV, die vorher mind. eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Vergleich: Gefitinib vs. Docetaxel (75 mg/m²)</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrare, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien mit N(total)= 2257 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des PFS.

	<ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Gefitinib hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Gesamtansprechrates (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45; p=0.04), bei jedoch gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien. ○ Der Lebensqualität (verschiedene Methoden, nicht gepoolt), wenn verglichen wird mit Docetaxel (<i>Hinweis: Es zeigte sich jedoch keine Symptomverbesserung unter Gefitinib gegenüber Docetaxel</i>). ○ Den Nebenwirkungen: Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Docetaxel hinsichtlich Grad 3-4 Neutropenien (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03) und Erschöpfungssymptomen (OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70). Stat. signifikant mehr Grad 3-4 Hautausschläge unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse basiert nicht auf individuellen Daten. • Eine Phase II Studie (ansonsten: Phase III Studien). • Zwei Studien aus Korea und Japan.
--	--

Relevante Primärstudien

<p>Fossella et al. 2000: Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide on Patients with advanced non-small lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens.</p>	<p>Design: 3-armiger RCT (Phase III) → TAX 320 <i>Hinweis: Vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p>Population: Patienten (ECOG PS: 0-2) mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, bei denen eine vorherige Platinbasierte Chemotherapie versagt hatte.</p> <p>Vergleich: Docetaxel (100mg/m² oder 75mg/m²) vs. Vinorelbin oder Ifosfamid</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität <p>Ergebnisse (basierend auf 373 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Ca. 90% der Patienten hatten NSCLC Stadium IV. • Hinsichtlich der Gesamtansprechrates zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Docetaxel Therapie (beide Dosierungen → 100 mg/m²= 10.8% (p= 0.001) und 75mg/m²=6.7 (p= 0.036) vs. 0.8% für die Komparatoren). • Es zeigte sich, dass Patienten unter einer Docetaxel, eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression aufwiesen (p=0.46) und zusätzlich ein verlängertes progressionsfreies Überleben zeigten (p=0.005). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, jedoch war die 1-Jahres Überlebensrate unter Docetaxel 75mg/m² stat. signifikant höher, verglichen mit den Komparatoren (32% vs. 19%; p=0.025). • Es traten stat. signifikant mehr Neutropenien (Grad 3-4) unter einer Docetaxel Therapie auf [77% (100mg/m²) bzw. 54% (75mg/m²) vs. 31%]. • Es traten stat. signifikant mehr febrile Neutropenien (Grad 4) unter einer Docetaxel Therapie auf [12% (100mg/m²) bzw. 8% (75mg/m²) vs. 1%]. • Andere Nebenwirkungen unterschieden sich nicht stat. signifikant zwischen den Interventionen bzw. waren numerisch vermehrt unter einer Therapie mit Docetaxel.
<p>Shepherd et al. 2000: Prospective Randomized Trial of Docetaxel versus</p>	<p>Design: RCT (Phase III) → TAX 317 <i>Hinweis: Keine vorherige Behandlung mit Paclitaxel erlaubt.</i></p> <p>Population: Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Patienten mit einem Perfor-</p>

<p>Best supportive Care in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.</p> <p><i>Für Lebensqualität siehe auch: Dancey et al. 2003: Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial (TAX 317).</i></p>	<p>mance Status von 0-2, die sich in einem Krankheitsstadium IIIB/IV befinden. Diese Patienten wiesen messbare oder beurteilbare Läsionen auf und hatten vorab eine / mehrere Zyklen einer Platinbasierten Chemotherapie bekommen.</p> <p>Vergleich: Docetaxel (100mg/m² oder 75mg/m²) vs. BSC</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Nebenwirkungen, Lebensqualität <p>Ergebnisse (basierend auf 103 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Die Mehrheit der Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV, hatten eine oder 2 vorherige Chemotherapien und ca. 25% wiesen eine ECOG PS von 2 auf. • Von 84 Patienten mit messbaren Läsionen erreichten 6 (7.1%) ein partielles Ansprechen (3 je Dosierung). • Es zeigte sich eine stat. signifikant längere Zeit bis zur Progression unter einer Docetaxel Therapie (10.6 vs. 6.7 Wochen; p<0.001). • Es zeigte sich ein stat. signifikant längeres medianes Überleben unter einer Docetaxel Therapie (7.0 vs. 4.6 Monate; p=0.047). • Der Unterschied war dabei stat. signifikant größer unter der Docetaxel 75mg/m² Dosierung (7.5 vs. 4.6 Monate; p=0.010; 1-Jahres Überleben: 37% vs. 11%; p=0.003). • Febrile Neutropenien traten bei 11 Patienten unter Docetaxel 100mg/m² (3 Patienten davon starben) und bei einem Patienten mit Docetaxel 75mg/m² auf. Andere Nebenwirkungen kamen im vergleichbaren Maße vor. • Alle Lebensqualitätsparameter zeigten einen vorteiligen Effekt unter Docetaxel: Stat. signifikant bei Fatigue (p=0.06) und der Schmerzkontrolle (p=0.006; <i>Hinweis: Bei separater Betrachtung der Dosierungen, zeigt sich dieser stat. signifikant vorteiliger Effekt unter Docetaxel 100mg/m², nicht aber unter der 75mg/m² Dosierung</i>). Patienten unter Docetaxel 75mg/m² zeigten stat. signifikant weniger Gewichtsverlust ≥10% und zeigten eine geringere Verschlechterung im Performance Status (p<0.05).
<p>Hanna et al. 2004: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed versus Docetaxel in Patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.</p>	<p>Design: Phase III, Nicht-Unterlegenheitsstudie</p> <p>Vergleich: Pemetrexed (500 mg/m²) vs. Docetaxel (75mg/m²).</p> <p>Population: Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium III/IV (PS: 0-2), die vorab <u>eine</u> Chemotherapie bekommen haben.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechraten, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zu einer progressiven Erkrankung, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens <p>Ergebnisse (basierend auf N=571 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte. Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei beiden Interventionen bei 29.7%. • Es traten stat. signifikant mehr Grad 3-4 Neutropenien (40.2% vs. 5.3%; p<0.001), febrile Neutropenien (12,7% vs. 1.9%; p<0.001), Neutropenien mit Infektionen (3.3% vs. 0%; p=0.004), Hospitalisierungen durch neutropenisches Fieber (13.4% vs. 1.5%; p<0.001) und Alopezien (alle Grade; 37.7% vs. 6.4%; p<0.001) unter Docetaxel auf, verglichen mit Pemetrexed. • Die Lebensqualitätsparameter hinsichtlich Anorexie, Erschöpfung, Hämoptysis und Schmerz, zeigten vergleichbare Verbesserungen.

Institutionelle Hinweise

NICE 2007: **Pemetrexed for the treatment of non-small-cell-lung cancer.**

- The Committee concluded that erlotinib could not be considered a cost-effective use of NHS resources when compared with BSC. The Committee concluded that it could recommend erlotinib only in patients eligible for docetaxel treatment and only when the overall treatment costs of the two treatments were equalized and after a discussion between the responsible clinician and patient about the potential benefits and adverse effects of each treatment.

NICE 2007: **Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer.**

- The Committee concluded that pemetrexed would not be a cost-effective use of NHS resources when compared with either docetaxel or BSC. After considering all the evidence available, the Committee concluded that pemetrexed could not be recommended for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.

Detaillierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.03.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	<u>MeSH descriptor Carcinoma, Non-Small-Cell Lung explode all trees</u>	<u>1877</u>
#2	<u>(non small cell lung cancer):ti, ab,kw or (non small cell lung carcinoma):ti,ab,kw</u>	<u>3635</u>
#3	<u>(advanced): ti,ab,kw or (metastatic):ti,ab,kw</u>	<u>23232</u>
#4	<u>(#1 OR #2)</u>	<u>3635</u>
#5	<u>(#3 AND #4)</u>	<u>1845</u>
#6	<u>(#5) from 2007 to 2012</u>	<u>530</u>
#7	<u>(advanced)</u>	<u>25194</u>
#8	<u>(#1 AND #7)</u>	<u>1007</u>
#9	<u>(#3) from 2007 to 2012</u>	<u>399</u>

Cochrane Reviews [14] | Other Reviews [42] | Trials [308] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [24]
| Economic Evaluations [14] | Cochrane Groups [0]

→ In die Datenbank importiert: 14 Cochrane Reviews, 40 Other Reviews, 24 Tech. Assessments.

MEDLINE (PubMed) am 02.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	<u>Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]</u>	<u>25334</u>
#2	<u>Search Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]</u>	<u>21934</u>
#3	<u>Search (#1) OR #2</u>	<u>30717</u>
	<u>Search anaplastic lymphoma kinase-positive[Title/Abstract]</u>	<u>63</u>
	<u>Search ALK-positive[Title/Abstract]</u>	<u>335</u>
#5	<u>Search (advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]</u>	<u>325375</u>
#7	<u>Search (#5) AND #3</u>	<u>9366</u>
#8	<u>Search (#5) AND #3 Limits: Meta-Analysis, Technical Report</u>	<u>113</u>
#9	<u>Search (#7) AND #3 Limits: Systematic Reviews</u>	<u>357</u>
#10	<u>Search (#8) OR #9</u>	<u>357</u>
#11	<u>Search HTA[Title/Abstract]</u>	<u>1144</u>

#12	<u>Search technology assessment[Title/Abstract]</u>	<u>2822</u>
#13	<u>Search technology report[Title/Abstract]</u>	<u>13</u>
#14	<u>Search systematic review[Title/Abstract]</u>	<u>30177</u>
#15	<u>Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]</u>	<u>36031</u>
#16	<u>Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]</u>	<u>38046</u>
#17	<u>Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]</u>	<u>3316</u>
#18	<u>Search ((((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17</u>	<u>64185</u>
#19	<u>Search (#18) AND #7</u>	<u>206</u>
#20	<u>Search (#19) OR #10</u>	<u>409</u>
#21	<u>Search (#19) OR #10 Limits: Publication Date from 2007 to 2012</u>	<u>208</u>

➔ Nach Dublettenkontrolle wurden 199 Reviews in die RefMan-Datenbank importiert.

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 02.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	<u>Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]</u>	<u>25334</u>
#4	<u>Search Non-Small-Cell Lung Cancer [Title/Abstract]</u>	<u>21934</u>
#5	<u>Search (#3) OR #4</u>	<u>30704</u>
#6	<u>Search (advanced[Title/Abstract]) OR metastatic[Title/Abstract]</u>	<u>325375</u>
#7	<u>Search (#5) AND #6</u>	<u>9366</u>
#8	<u>Search (#5) AND #6 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2007 to 2012</u>	<u>12</u>

➔ nach Dublettenkontrolle wurden keine zusätzlichen Treffer in Datenbank aufgenommen.

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC (ggf. weitere HTA- und Leitlinien-Organisationen, Fachgesellschaften und mit der freien Internetsuche ...) per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Carcinoma, Non-Small-Cell Lung, Non-Small-Cell Lung Cancer und Non-Small-Cell Lung Carcinoma in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 266 Dokumente/ Quellen.

Referenzliste:

Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19 (1): e9-e15.

Azzoli CG, Giaccone G, Temin S. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (1): 39-43.

Bonfill C, X, Serra C, Sacristan M, Nogué M, Losa F, Montesinos J. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD002804.

Cheng S, Haynes AE, Robinson A, Ung YC. Pemetrexed Monotherapy for the Maintenance Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Non-Squamous Histology. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=88769>, Zugriff am 02.04.2012 2011.

D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5 v116-v119.

Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43 (2): 183-94.

Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le CT, Pignon JP. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (4).

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie. AWMF Leitlinien-Register Nr 002-007 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention__Diagnostik__Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf Zugriff am 30.03.2012 2010.

Di Maio M., Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836-43.

Dutch Lung Cancer Study Group. Niet kleincellig longcarcinoom. Nation-wide guideline, Version 1.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=396, Zugriff am 30.03.2012 2004.

Dutch Lung Cancer Study Group. Niet-kleincellig longcarcinoom, version 2.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) <http://www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>, Zugriff am 30.03.2012 2011.

Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK, and the Lung Cancer Disease Site Group (DSG). Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, Gefitinib (Iressa®) and Erlotinib (Tarceva®), in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s.pdf>, Zugriff am: 03.04.2012 2006.

Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011; 22 (7): 1507-19.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18 (12): 2354-62.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de MF, von PJ, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA, Jr. 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): 1589-97.

Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2011; 50 (4): 582-8.

Lester JF, Macbeth F, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer, Status: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD002143.

McLeod C, Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Dundar Y, Proudlove C, Davis H, Green J, Macbeth F, Stevenson J, Walley T, Dickson R. Erlotinib for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess* 2009; 13 Suppl 1 41-7.

National Health and Medical Research Council. Lung Cancer - Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp97.pdf, Zugriff am 30 03 2012 2004.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer, Stand: 2010. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010.

Noble J, Ellis P, Mackay JA, Evans WK, and members of the Lung Cancer Disease Site Group (DSG). Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc7-9s.pdf>, Zugriff am: 03 04 2012 2006.

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-53.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. The role of vandetanib in the second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *Lung* 2011; 189 (6): 437-43.

Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012.

Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69 (1): 99-106.

Shepherd FA, Douillard JY, Blumenschein GR, Jr. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: novel approaches to improve patient outcome. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (10): 1763-73.

Stahel R, Thatcher N, Fruh M, Le PC, Postmus PE, Sorensen JB, Felip E. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22 (9): 1973-80.