

IQWiG-Berichte – Nr. 162

Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib)

Addendum

Auftrag: A13-13
Version: 1.0
Stand: 15.04.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.04.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-13

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Christoph Schürmann
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Crizotinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	2
2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung	2
2.2 Verzerrungspotenzial.....	4
2.3 Ergebnisse	5
3 Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	16
4 Literatur	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich - Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	4
Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Responderanalysen) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	11
Tabelle 4: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population	13
Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BSC	best supportive care
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	non small cell lung cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 15.11.2012 mit der Nutzenbewertung von Crizotinib gemäß § 35a SGBV beauftragt (Auftragsnummer A12-15). Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Der G-BA hat die Dossierbewertung des IQWiG vom 13.02.2013 [1] am 15.02.2013 zur Stellungnahme veröffentlicht.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pU am 07.03.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt. Der G-BA hat das IQWiG am 02.04.2012 mit der Bewertung der Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (Morbidität) und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Dossier und aus der Stellungnahme des pU beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA.

Das vorliegende Addendum zum Auftrag A12-15 wurde anhand folgender Datenquellen erstellt:

- Dossier des pU vom 15.11.2012 [2]
- Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens am 07.03.2013 vom pU nachgereichte Unterlagen (insbesondere der Studienbericht der Studie PROFILE 1007 sowie zusätzlich Analysen dieser Studie, die der pU für die Stellungnahme angefertigt hat, Zitate 17 und 23 in [3])

Das vorliegende Addendum beschreibt zunächst die vom pU vorgelegten Analysen und begründet die Auswahl der Analysen für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Endpunkte Symptomatik (als Ausprägung der Morbidität) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Anschließend werden die Ergebnisse beschrieben und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmt.

2 Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Mit der Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG hat der pU ergänzende Angaben zu Ergebnissen für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D aus der Studie PROFILE 1007 vorgelegt.

Der QLQ-C30 erfasst neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität generelle Symptome einer Krebserkrankung, der QLQ-LC13 ergänzt diese Erhebung um spezifische Symptome bei Lungenkrebs. Der EQ-5D ist ein Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Symptomskalen des QLQ-C30 und des QLQ-LC13 werden für die Bewertung der Morbidität (Symptomatik) herangezogen. Die weiteren Skalen des QLQ-C30 sowie der EQ-5D werden für die gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet.

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, eignet sich die Studie PROFILE 1007 zur Untersuchung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) in der Chemotherapie-Population. Das ist eine Population von Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein). Die Studie kann keine Aussage machen zum Vergleich von Crizotinib und best-supportive-care (BSC) für Patienten in der BSC-Population, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Population hat der pU mit der Stellungnahme keine neuen Daten vorgelegt. Das vorliegende Addendum kann deshalb ausschließlich Aussagen zur Chemotherapie-Population machen.

2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung

Für die Symptomskalen des QLQ-C30 und des QLQ-LC13 präsentiert der pU Auswertungen für verschiedene Operationalisierungen: Im statistischen Analyseplan vorgesehen war die Analyse eines kombinierten Endpunkts, nämlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome Schmerz (Brust), Husten oder Atemnot. Als Verschlechterung wurde eine negative Änderung um mindestens 10 Punkte auf einer der betreffenden Skalen des Fragebogens QLQ-LC13 angesehen. Der pU bewertet eine Veränderung von 10 Punkten als relevant, was durch Verweis auf eine Studie, in der dies empirisch gezeigt wurde, adäquat begründet wird [4]. Neben den Ergebnissen für den kombinierten Endpunkt werden auch die der einzelnen Komponenten dargestellt. Da der kombinierte Endpunkt nur einen Teil der Symptomatik erfasst, beschreiben die Ergebnisse keinen generellen Zusatznutzen bezüglich der Symptomatik, sondern ausschließlich einen Zusatznutzen bezogen auf die eingeschlossenen Symptome.

Über die Auswertung dieses kombinierten Endpunkts hinaus liegen sowohl für die Symptom-Subskalen des QLQ-C30 wie auch für die des QLQ-LC13 gemäß Analyseplan Auswertungen

der mittleren Änderungen von Studienbeginn bis Studienende vor (stetiges Effektmaß Mittelwertdifferenz). Eine begründete Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied steht nicht zur Verfügung. Der pU verwendet für die Interpretation von relevanten Effekten für die einzelnen Symptome in Ergänzung zum Analyseplan Responderanalysen mit dem validierten Responsekriterium von 10 Punkten [4]. Er legt zwei Arten von Auswertungen vor, in denen dieses Response-Kriterium von 10 Punkten zur Verbesserung der Symptome verwendet wird. In der einen Analyse werden die Anteile der Patienten untersucht, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben. Diese Auswertung in Form einer Responderanalyse stellt ein adäquates Vorgehen zur Interpretation von Skalen dar [5]. In der zweiten Analyse werden die Häufigkeiten der Behandlungszyklen betrachtet, in denen ein Patient eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten angibt. Der pU präsentiert die Differenz dieser Häufigkeiten (Raten) zwischen den Behandlungsgruppen (allerdings fehlen Angaben zu den Raten in den jeweiligen Behandlungsgruppen). Im vorliegenden Addendum wird zunächst die ursprünglich geplante Analyse der stetigen Daten präsentiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens werden dann die Responderanalysen nach der erstgenannten Definition herangezogen. Ergänzend sei angemerkt, dass die Ergebnisse dieser Responderanalysen mit denen der Ratendifferenzen hinsichtlich der Signifikanz der Ergebnisse übereinstimmen und somit konsistent scheinen (ohne weitere Darstellung).

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D untersucht. Für die betreffenden Subskalen des QLQ-C30 liegen Auswertungen von Mittelwertdifferenzen, Responderanalysen und Ratendifferenzen wie bei den symptombezogenen Skalen (s. o.) vor. Entsprechend werden für die Bewertung nur die Responderanalysen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für den EQ-5D liegen für die Einzelkomponenten Auswertungen vor, für die der Anteil der Patienten errechnet wurde, die die jeweiligen Antwortkategorien (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) wählten. Die vorliegenden Analyseergebnisse beziehen jedoch nur einen geringen Teil der Patienten ein, nämlich derjenigen, die die Therapie während der Studie beendet haben (etwa 40 % der eingeschlossenen Patienten). Wegen des hohen Anteils von Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind, können diese Analysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens verwendet werden. Daneben präsentiert der pU Analysen von Mittelwertsdifferenzen für den Summenscore und die visuelle Analogskala. Diese Ergebnisse werden für die Bewertung ebenfalls nicht berücksichtigt. Der Summenscore kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Die visuelle Analogskala bildet einen globalen Gesundheitsstatus ab. Das zugehörige Ergebnis wird nicht bewertet, da der Aspekte bereits durch die entsprechende Subskala des QLQ-C30 abgebildet wird. Ergänzend sei angemerkt, dass die Effektschätzer beider Skalen bezüglich statistischer Signifikanz und klinischer Relevanz übereinstimmen.

In alle oben genannten Auswertungen gingen Beobachtungen von Patienten höchstens bis zum ersten der folgenden Ereignisse ein: a) Progression, b) Abbruch der Behandlung, c) Ende

der Beobachtung unter Behandlung ein. Damit können die beobachteten Effekte nicht auf den Zeitraum nach Progression übertragen werden und beschreiben lediglich die Behandlungseffekte, solange keine Progression nach den Kriterien der Studie stattfindet.

2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 1 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (zur Begründung siehe Dossierbewertung A12-15 [1]) sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Verzerrungspotenzial ist bereits auf Studienebene hoch. Endpunktbezogen ist das Verzerrungspotenzial insbesondere wegen der fehlenden Verblindung und des hohen Anteils von Patienten, die die Chemotherapie frühzeitig abbrechen, als hoch anzusehen.

Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich - Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Studie	Studienebene	Endpunkte			
		Verschlechterung der Symptomatik ^a	Verbesserung der Symptomatik ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifische Instrumente) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument EQ-5D)
PROFILE 1007	hoch	hoch ^d	hoch ^d	hoch ^d	- ^e
<p>a: Zeit bis zur Verschlechterung mindestens eines der Symptome Schmerzen (Brust), Atemnot oder Husten, gemessen als Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf einer der betreffenden Skalen des EORTC QLQ-LC13</p> <p>b: gemessen über die Symptomskalen krankheitsspezifischer Instrumente (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13); 2 Auswertungen: stetige Daten und Responderanalyse (als Response galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zum Studienbeginn)</p> <p>c: gemessen über die Skalen zur Lebensqualität des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30</p> <p>d: Das Verzerrungspotenzial ist bereits auf Studienebene hoch. Insbesondere ist das Verzerrungspotenzial endpunktbezogen wegen der fehlenden Verblindung und des hohen Anteils von Patienten, die die Chemotherapie frühzeitig abbrechen, als hoch anzusehen.</p> <p>e: Für die Einzelkomponenten des EQ-5D lagen nur Ergebnisse vor, bei denen ein hoher Patientenanteil (> 30%) nicht berücksichtigt war. Die Ergebnisse zu Summenscore und visueller Analogskala werden in dieser Nutzenbewertung nicht betrachtet.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: EuroQol-5D; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p>					

Da für die Bewertung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur eine Studie vorlag und die Aussagekraft zusätzlich durch ein hohes Verzerrungspotenzial abgeschwächt war, konnten aus den Daten maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.3 Ergebnisse

Tabelle 2 stellt die stetigen Daten zu Symptomskalen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die Responderanalysen zur Symptomatik (alle Skalen) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den kombinierten Endpunkt zur Symptomatik.

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Endpunktkategorie	Crizotinib			Chemotherapie			Crizotinib vs. Chemotherapie		
	Endpunkt	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert
PROFILE 1007									
Morbidität									
EORTC QLQ C30 Symptomskalen^e									
Müdigkeit	162	38,3 [34,5; 42]	-7,18 [-10,12; -4,24]	151	36,1 [32,2; 40]	4,73 [0,94; 8,51]	-11,91 [-16,7; -7,12] p < 0,001	-0,55 [-0,78; -0,33] p < 0,001	
Übelkeit und Erbrechen	162	8,4 [6,2; 10,6]	1,96 [0,11; 3,82]	151	11,7 [8,9; 14,4]	1,38 [-1,35; 4,11]	0,58 [-2,72; 3,89] p = 0,729	0,04 [-0,18; 0,26] p = 0,728	
Schmerzen	162	23,9 [20,1; 27,7]	-10,19 [-12,93; -7,45]	151	28,0 [23,8; 32,2]	2,70 [-0,88; 6,28]	-12,89 [-17,4; -8,38] p < 0,001	-0,63 [-0,86; -0,41]; p < 0,001	
Atemnot	162	31,1 [26,8; 35,5]	-10,66 [-13,75; -7,58]	150	32,5 [28,2; 36,9]	2,22 [-1,86; 6,31]	-12,89 [-18,01; -7,77] p < 0,001	-0,56 [-0,78; -0,33] p < 0,001	
Schlaflosigkeit	161	22,6 [18,5; 26,6]	-7,03 [-9,59; -4,48]	151	27,8 [23,6; 32]	1,57 [-1,86; 5]	-8,61 [-12,88; -4,33] p < 0,001	-0,45 [-0,67; -0,22] p < 0,001	
Appetitverlust	162	24,4 [20; 28,9]	-5,23 [-7,83; -2,64]	151	23,3 [18,9; 27,7]	-0,07 [-3,52; 3,38]	-5,17 [-9,48; -0,85] p = 0,019	-0,27 [-0,49; -0,04] p = 0,019	

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Crizotinib			Chemotherapie			Crizotinib vs. Chemotherapie	
	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität								
EORTC QLQ C30 Symptomskalen^d								
Verstopfung	161	14,8 [11; 18,7]	9,28 [6,27; 12,3]	150	16,9 [13; 20,7]	1,50 [-2,71; 5,71]	7,78 [2,61; 12,96] p = 0,003	0,33 [0,11; 0,56] p = 0,003
Diarrhoe	162	9,7 [6,8; 12,6]	9,60 [6,86; 12,35]	150	7,8 [5,3; 10,3]	-1,39 [-5,02; 2,23]	11,00 [6,46; 15,53] p < 0,001	0,54 [0,31; 0,76] p < 0,001
<i>Finanzielle Schwierigkeiten^g</i>	162	28,5 [23,4; 33,6]	-8,08 [-11,07; -5,08]	149	27,3 [22,5; 32,1]	-3,74 [-7,58; 0,09]	-4,33 [-9,2; 0,53] p = 0,081	-0,20 [-0,42; 0,02] p = 0,080
EORTC QLQ LC13 Symptomskalen^e								
Atemnot	161	27,2 [23,8; 30,5]	-7,34 [-9,86; -4,82]	150	26,9 [23,2; 30,5]	5,01 [1,89; 8,12]	-12,34 [-16,34; -8,34] p < 0,001	-0,67 [-0,91; -0,46] p < 0,001
Schmerz (Brust)	160	18,8 [15,3; 22,3]	-11,51 [-13,94; -9,09]	148	24,0 [19,7; 28,3]	1,60 [-1,58; 4,78]	-13,11 [-17,11; -9,11] p < 0,001	-0,73 [-0,96; -0,50] p < 0,001
Schmerz (Arm und Schulter)	161	16,3 [12,5; 20,0]	-9,66 [-12,17; -7,15]	149	19,5 [15,1; 23,8]	1,58 [-1,71; 4,87]	-11,24 [-15,39; -7,10] p < 0,001	-0,60 [-0,83; -0,38] p < 0,001
Schmerz (andere)	160	23,1 [18,9; 27,3]	-10,12 [-13,24; -7]	145	31,4 [26,7; 36,2]	0,55 [-3,54; 4,63]	-10,67 [-15,82; -5,52] p < 0,001	-0,46 [-0,68; -0,24] p < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Crizotinib			Chemotherapie			Crizotinib vs. Chemotherapie	
	Endpunkt	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	Mittelwert-differenz ^e [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität								
EORTC QLQ LC13 Symptomskalen^e								
Husten	161	38,2 [34; 42,4]	-17,83 [-20,53; -15,13]	150	42,2 [37,3; 47]	-5,23 [-8,73; -1,73]	-12,60 [-17,02; -8,18] p < 0,001	-0,63 [-0,86; -0,41] p < 0,001
Mundschmerzen	161	5,5 [3,1; 7,9]	1,46 [-0,38; 3,30]	150	6,4 [3,5; 9,2]	6,85 [4,54; 9,17]	-5,39 [-8,35; -2,44] p < 0,001	-0,41 [-0,63; -0,18] p < 0,001
Schluckbeschwerden	161	7,1 [4,6; 9,6]	0,23 [-1,35; 1,82]	150	8,6 [5,4; 11,9]	3,20 [0,99; 5,40]	-2,96 [-5,68; -0,24] p = 0,033	-0,24 [-0,46; -0,02] p = 0,033
Periphere Neuropathie	161	14,0 [10,6; 17,4]	1,73 [-1,43; 4,88]	150	17,7 [13,5; 21,9]	9,19 [5,15; 13,22]	-7,46 [-12,58; -2,34] p = 0,004	-0,32 [-0,55; -0,10] p = 0,004
Haarausfall	160	17,4 [12,6; 22,1]	-11,47 [-14,39; -8,55]	150	16,9 [12,3; 21,5]	4,27 [0,25; 8,28]	-15,74 [-20,7; -10,77] p < 0,001	-0,70 [-0,93; -0,48] p < 0,001
Bluthusten	161	2,4 [1,0; 3,9]	-1,37 [-2,84; 0,10]	150	3,7 [1,8; 5,6]	2,25 [0,37; 4,13]	-3,62 [-6,01; -1,23] p = 0,003	-0,34 [-0,56; -0,11] p = 0,003

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich – Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	Crizotinib			Chemotherapie			Crizotinib vs. Chemotherapie	
	Endpunkt	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	N ^a	Werte an Studienbeginn ^b MW [95 %-KI]	Änderung zu Studienbeginn ^c MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ C30^f								
globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbez. Lebensqualität	162	57,2 [53,9; 60,5]	4,41 [1,65; 7,16]	151	58,1 [54,6; 61,5]	-5,43 [-8,93; -1,93]	9,84 [5,39; 14,28] p < 0,001	0,49 [0,27; 0,72] p < 0,001
körperliche Funktion	162	76,3 [73,1; 79,5]	4,34 [1,88; 6,80]	151	75,8 [72,4; 79,2]	-5,76 [-8,91; -2,61]	10,11 [6,12; 14,10] p < 0,001	0,56 [0,34; 0,79] P < 0,001
Rollenfunktion	162	69,3 [64,9; 73,7]	1,92 [-1,24; 5,08]	151	66,6 [61,9; 71,2]	-6,83 [-10,94; -2,71]	8,75 [3,57; 13,92] p < 0,001	0,38 [0,15; 0,60] p = 0,001
emotionale Funktion	162	74,5 [71,3; 77,8]	6,85 [4,41; 9,30]	151	73,7 [70,4; 76,9]	1,80 [-1,37; 4,96]	5,06 [1,06; 9,06] p = 0,013	0,28 [0,06; 0,50] p = 0,013
kognitive Funktion	162	85,6 [82,7; 88,4]	0,05 [-2,27; 2,38]	151	83,6 [80,2; 87,1]	-3,61 [-6,65; -0,57]	3,67 [-0,16; 7,49] p = 0,061	0,21 [-0,01; 0,43] p = 0,060
soziale Funktion	162	68,0 [63,7; 72,2]	6,31 [2,96; 9,67]	151	67,1 [62,6; 71,6]	-2,45 [-6,64; 1,75]	8,76 [3,40; 14,12] p = 0,001	0,36 [0,14; 0,59] p = 0,001
EQ-5D	Keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar							

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Daten) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende für die „PRO Evaluable“ Auswertungspopulation, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
b: Werte zu Studienbeginn aus einer Auswertung der PRO Evaluable Population (Crizotinib: N = 165, Chemotherapie: N = 162, bei einzelnen Skalen Abweichungen um +/- 1 Patient in jeder Behandlungsgruppe)
c: Schätzer aus einem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM, Modell mit gemischten Effekten) mit folgenden Variablen: Intercept, Therapie, Therapie-Zeit-Interaktion, Baseline EORTC QLQ C39 bzw. LC13 Wert (plus Dauer seit der ersten Dosisgabe als zufälliger Effekt)
d: EORTC QLQ C30 Symptomskalen, Spannweite 0-100; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Symptomatik; negative Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Crizotinib
e: EORTC QLQ LC13 Symptomskalen, Spannweite 0-100; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Symptomatik; negative Werte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Crizotinib
f: EORTC QLQ C30 Funktionsskalen, Spannweite 0-100; höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Funktionalität, positive Effekte im Gruppenvergleich bedeuten einen Vorteil für Crizotinib
g: finanzielle Schwierigkeiten sind Bestandteil des Fragebogens, werden aber nicht als Teil der Morbidität (Symptomatik) betrachtet
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C 30; EQ-5D: EuroQol-5D; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 3: Ergebnisse (Responderanalysen) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Instrument Subskala	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Verbesserung der Symptomatik)					
Müdigkeit	162	75 (46,3)	151	31 (20,5)	2,26 [1,58; 3,22] p < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	162	25 (15,4)	151	28 (18,5)	0,83 [0,51; 1,36] p = 0,463
Schmerzen	162	71 (43,8)	151	31 (20,5)	2,13 [1,49; 3,06] p < 0,001
Atemnot	162	66 (40,7)	151	31 (20,5)	1,98 [1,38; 2,86]; p = < 0,001
Schlaflosigkeit	161	53 (32,9)	151	39 (25,8)	1,27 [0,90; 1,81] p = 0,170
Appetitverlust	162	53 (32,7)	151	31 (20,5)	1,59 [1,09; 2,34] p = 0,015
Verstopfung	161	22 (13,7)	150	31 (20,7)	0,66 [0,40; 1,09] p = 0,101
Diarrhoe	162	22 (13,6)	150	23 (15,3)	0,89 [0,52; 1,52] p = 0,660
<i>Finanzielle Schwierigkeiten^d</i>	162	51 (31,5)	149	30 (20,1)	1,56 [1,06; 2,31] p = 0,023
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (Verbesserung der Symptomatik)					
Atemnot	161	63 (39,1)	150	26 (17,3)	2,26 [1,51; 3,36] p < 0,001
Schmerz (Brust)	160	64 (40,0)	148	33 (22,3)	1,79 [1,26; 2,56] p = 0,001
Schmerz (Arm oder Schulter)	161	54 (33,5)	149	29 (19,5)	1,72 [1,16; 2,55] p = 0,005
Schmerz (andere)	160	62 (38,8)	145	46 (31,7)	1,22 [0,90; 1,66] p = 0,200
Husten	161	89 (55,3)	150	50 (33,3)	1,66 [1,27; 2,16] p < 0,001
Mundschmerzen	161	12 (7,5)	150	11 (7,3)	1,02 [0,46; 2,23] p = 0,968
Schluckbeschwerden	161	22 (13,7)	150	12 (8,0)	1,71 [0,88; 3,33] p = 0,110
Periphere Neuropathie	161	25 (15,5)	150	24 (16,0)	0,97 [0,58; 1,62] p = 0,909

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Responderanalysen) zur Morbidität (Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Instrument	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	N	Patienten mit Ereignissen ^a n (%)	
Morbidität					
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen (Verbesserung der Symptomatik)					
Haarausfall	160	45 (28,1)	150	29 (19,3)	1,45 [0,97; 2,19] p = 0,070
Bluthusten	161	9 (5,6)	150	9 (6,0)	0,93 [0,38; 2,28] p = 0,877
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)					
Globaler Gesundheitsstatus	162	69 (42,6)	150	31 (20,7)	2,06 [1,44; 3,00] p < 0,001
Körperliche Funktion	162	44 (27,2)	151	18 (11,9)	2,28 [1,38; 3,76] p = 0,001
Rollenfunktion	162	50 (30,9)	151	22 (14,6)	2,12 [1,35; 3,32] p = 0,001
Emotionale Funktion	162	60 (37,0)	150	36 (24,0)	1,54 [1,09; 2,19] p = 0,013
Kognitive Funktion	162	31 (19,1)	150	28 (18,7)	1,03 [0,65; 1,62] p = 0,916
Soziale Funktion	162	67 (41,4)	150	40 (26,7)	1,55 [1,12; 2,13] p = 0,006
EQ-5D					
Einzelkomponenten	Keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar				
a: Als Ereignis galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn.					
b: Eigene Berechnungen (asymptotisch)					
c: Chi-Quadrat-Test (asymptotisch)					
d: finanzielle Schwierigkeiten sind Bestandteil des Fragebogens, werden aber nicht als Teil der Morbidität (Symptomatik) betrachtet					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis) zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich –Crizotinib vs. Chemotherapie, Chemotherapie-Population

Endpunktkategorie Endpunkt	Crizotinib		Chemotherapie		Crizotinib vs. Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) Mediane Zeit ohne Verschlechterung in Monaten [95 % KI]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) Mediane Zeit ohne Verschlechterung in Monaten [95 % KI]	
Morbidität					
Verschlechterung^a bzgl. Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot					
	162	91 (56,2) 5,6 [3,4; 11,0]	151	111 (73,5) 1,4 [1,0; 1,8]	0,54 [0,40; 0,71]; p < 0,001
Verschlechterung ^b bzgl. Schmerz (Brust)					
	162	39 (24,1) 20,8 [18,7; n. b.]	151	62 (41,1) 9,9 [4,9; n. b.]	0,36 [0,24; 0,54]; p < 0,001
Verschlechterung ^b bzgl. Husten					
	162	49 (30,2) 18,8 [12,5; 22,9]	151	48 (31,8) n. b. [8,8, n. b.]	0,73 [0,49; 1,09]; p = 0,123
Verschlechterung ^b bzgl. Atemnot					
	162	71 (43,8) 13,8 [6,2; 18,8]	151	87 (57,6) 2,5 [1,8; 4,2]	0,55 [0,40; 0,76]; p < 0,001
a: Operationalisiert als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei mindestens einer der zugehörigen Skalen des EORTC QLQ-LC13.					
b: Operationalisiert als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei der zugehörigen Skala des EORTC QLQ-LC13.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar					

Ergebnisse zur Symptomatik

Der Gruppenvergleich der stetigen Daten (Tabelle 2) zeigt für den EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Crizotinib bezüglich Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit und Appetitverlust. Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Crizotinib wird für Verstopfung und Diarrhoe beobachtet. Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben sich für Übelkeit und Erbrechen.

Der EORTC QLQ-LC13 zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Crizotinib für alle von diesem Fragebogen erfassten Symptome, d.h. für Schmerzen (Brust, Arm und Schulter, andere), Atemnot, Husten, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall und Bluthusten. Damit sind die Ergebnisse des QLQ-LC13 mit denen des QLQ-C30 in den überlappenden Bereichen konsistent.

Für die Interpretation der Ergebnisse zur Symptomatik zur Beschreibung eines Zusatznutzens werden die Responderanalysen herangezogen (Tabelle 3). Da das in Tabelle 3 verwendete Responsekriterium nur bei einer Verbesserung der Symptomatik erreicht wird, können mit diesen Analysen keine Effekte hinsichtlich einer Verschlechterung der Symptomatik sichtbar gemacht werden. Die Responderanalysen bilden deshalb den statistisch signifikanten Nachteil von Crizotinib für Verstopfung und Diarrhoe, der in der Analyse der stetigen Daten sichtbar wird, nicht ab. Die Analyse der stetigen Daten für Verstopfung und Diarrhoe zeigt im Mittel in der Crizotinib-Gruppe eine deutliche Verschlechterung an, während diese Symptomatik im Mittel in der Chemotherapie-Gruppe annähernd unverändert bleibt. Eine Beurteilung der Effektgröße der stetigen Daten auf Basis von Hedges' g zeigt zudem für Diarrhoe einen relevanten Effekt an, da das 95 % - Konfidenzintervall vollständig oberhalb einer Irrelevanzgrenze von 0,2 liegt (siehe Tabelle 2). Da die Effekte zur Verstopfung und zur Diarrhoe jedoch bereits unter den unerwünschten Ereignissen abgebildet sind (siehe Dossierbewertung vom 13.02.2013 [1]), wird die Betrachtung der Verbesserung der Symptomatik in der Responderanalyse als ausreichend eingeschätzt.

Die Responderanalysen (Tabelle 3), die den Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik beschreiben, zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie für die Symptome Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot und Appetitverlust aus dem QLQ-C30 sowie für Atemnot, Schmerzen (Brust, Arm und Schulter) und Husten aus dem QLQ-LC13. Damit gibt es in der Chemotherapie-Population einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich mit der Chemotherapie für die oben genannten Ausprägungen der Symptomatik.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, die durch den kombinierte Endpunkt aus Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot festgelegt ist (Tabelle 4), zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizotinib. Auch aus dieser Analyse ergibt sich in der Chemotherapie-Population ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bezüglich der in dem kombinierten Endpunkt enthaltenen Symptomatik.

Die Symptomatik wurde in der Studie PROFILE 1007 jeweils nur bis zur Progression der Erkrankung erhoben. Die Aussagen zum Zusatznutzen gelten deshalb nur für den Zeitraum bis zur Progression der Erkrankung. Die Analysen zeigen damit unter Crizotinib einen höheren Anteil von Patienten, die in der Zeit bis zur Progression der Erkrankung eine Verbesserung von Symptomatik erreichen. Darüber hinaus war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik vor der Progression verlängert.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Der Vergleich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Crizotinib für alle Skalen mit Ausnahme der kognitiven Funktion (Tabelle 2).

Die Responderanalyse des QLQ-C30 (Tabelle 3) beschreibt den Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten auf den jeweiligen Skalen erreichten. Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizotinib für alle Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Ausnahme der kognitiven Funktion. Insgesamt gibt es deshalb in der Chemotherapie-Population einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur bis zur Progression der Erkrankung erhoben wurde, gilt diese Aussage für den Zeitraum bis zum Progress.

3 Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf der in Abschnitt 2.3 präsentierten Datenlage. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [6].

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population), ergab die Bewertung einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Symptomatik (Morbidität) und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Um das Ausmaß des Zusatznutzens einzuschätzen, wird zunächst anhand der Ausprägung der Symptomatik zu Studienbeginn entschieden, ob die in der herangezogenen Studie untersuchte Symptomatik schwer oder nicht schwer ausgeprägt war. 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 (siehe Tabelle 2), wird die Symptomatik in der Studie PROFILE 1007 als nicht schwer eingeschätzt.

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

Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
EORTC QLQ C30: Verbesserung der Symptomatik		
Müdigkeit	RR ^f : 2,26 [1,58; 3,22] RR ^g : 0,44 [0,31; 0,63] 46,3 % vs. 20,5 % p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (für die Symptome Müdigkeit, Schmerzen, Atemnot)
Übelkeit und Erbrechen	RR ^f : 0,83 [0,51; 1,36] 15,4 % vs. 18,5 % p = 0,463	
Schmerzen	RR ^f : 2,13 [1,49; 3,06] RR ^g : 0,47 [0,33; 0,67] 43,8 % vs. 20,5 % p < 0,001	
Atemnot	RR ^f : 1,98 [1,38; 2,86] RR ^g : 0,50 [0,35; 0,73] 40,7 % vs. 20,5 % p < 0,001	
Schlaflosigkeit	RR ^f : 1,27 [0,90; 1,81] 32,9 % vs. 25,8 % p = 0,170	
Appetitverlust	RR ^f : 1,59 [1,09; 2,34] RR ^g : 0,63 [0,43; 0,92] 32,7 % vs. 20,5 % p = 0,015	
Verstopfung	RR ^f : 0,66 [0,40; 1,09] 13,7 % vs. 20,7 % p = 0,101	
Diarrhoe	RR ^f : 0,89 [0,52; 1,52] 13,6 % vs. 15,3 % p = 0,660	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
EORTC QLQ LC13: Verbesserung der Symptomatik		
Atemnot	RR ^f : 2,26 [1,51; 3,36] RR ^g : 0,44 [0,30; 0,66] 39,1 % vs. 17,3 % p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (für die Symptome Atemnot, Schmerzen, Husten)
Schmerz (Brust)	RR ^f : 1,79 [1,26; 2,56] RR ^g : 0,56 [0,39; 0,80] ^c 40,0 % vs. 22,3 % p = 0,001	
Schmerz (Arm oder Schulter)	RR ^f : 1,72 [1,16; 2,55] RR ^g : 0,58 [0,39; 0,86] 33,5 % vs. 19,5 % p = 0,005	
Schmerz (andere)	RR ^f : 1,22 [0,90; 1,66] 38,8 % vs. 31,7 % p = 0,200	
Husten	RR ^f : 1,66 [1,27; 2,16] RR ^g : 0,60 [0,46; 0,79] 55,3 % vs. 33,3 % p < 0,001	
Mundschmerzen	RR ^f : 1,02 [0,46; 2,23]; 7,5 % vs. 7,3 % p = 0,968	
Schluckbeschwerden	RR ^f : 1,71 [0,88; 3,33]; 13,7 % vs. 8,0 % p = 0,110	
Periphere Neuropathie	RR ^f : 0,97 [0,58; 1,62]; 15,5 % vs. 16,0 % p = 0,909	
Haarausfall	RR ^f : 1,45 [0,97; 2,19]; 28,1 % vs. 19,3 % p = 0,070	
Bluthusten	RR ^f : 0,93 [0,38; 2,28]; 5,6 % vs. 6,0 % p = 0,877	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
EORTC QLQ LC 13: Verschlechterung der Symptomatik		
Kombinierter Endpunkt aus Schmerzen (Brust), Husten oder Atemnot	HR: 0,54 [0,40; 0,71] 56,2 % vs. 73,5 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich (für die Symptome Schmerzen, Husten, Atemnot)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Krankheitsspezifisches Instrument (EORTC QLQ-C30)		
▫ Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität	RR ^f : 2,06 [1,44; 3,00] RR ^g : ,49 [0,34; 0,70] 42,6 % vs. 20,7 % p < 0,001	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
▫ Körperliche Funktion	RR ^f : 2,28 [1,38; 3,76] RR ^g : 0,44 [0,27; 0,72] 27,2 % vs. 11,9 % p = 0,001	
▫ Rollenfunktion	RR ^f : 2,12 [1,35; 3,32] RR ^g : 0,47 [0,30; 0,74] 30,9 % vs. 14,6 % p = 0,001	
▫ Emotionale Funktion	RR ^f : 1,54 [1,09; 2,19] RR ^g : 0,65 [0,46; 0,92] 37,0 % vs. 24,0 % p = 0,013	
▫ Kognitive Funktion	RR ^f : 1,03 [0,65; 1,62] 19,1 % vs. 18,7 % p = 0,916	
▫ Soziale Funktion	RR ^f : 1,55 [1,12; 2,13] RR ^g : 0,64 [0,47; 0,89] 41,4 % vs. 26,7 % p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Generisches Instrument (EQ-5D)	keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Crizotinib vs. Chemotherapie - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Chemotherapie-Population (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Scores um im Mittel mindestens 10 Punkte während der Behandlungsdauer (Zeit bis zur Progression oder bis zum Studienende bzw. Datenschnitt) d: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei mindestens einer der zugehörigen Skalen des EORTC QLQ-LC13 für Schmerzen, Husten oder Atemnot e: obere Grenze des 95 % KI: 0,795 f: eigene Berechnung (asymptotisch), Ereignisanteil Crizotinib vs. Chemotherapie. g: eigene Berechnung (asymptotisch), Ereignisanteil Chemotherapie vs. Crizotinib (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens). EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C 30; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; KI_u: untere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko;</p>
--

In der Kategorie Morbidität liegt ein Zusatznutzen von Crizotinib mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Dieser Zusatznutzen bezieht sich auf die Symptomatik mit den Ausprägungen Atemnot, Schmerzen und Husten. Der pU bewertet den Zusatznutzen bezüglich der Symptomatik ebenfalls als beträchtlich, geht allerdings von einem Hinweis anstelle eines Anhaltspunkts aus.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt ein Zusatznutzen von Crizotinib mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ vor. In den einzelnen Skalen wird (mit Ausnahme der kognitiven Funktion) ein geringes bis erhebliches Ausmaß erreicht. Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „beträchtlich“ eingestuft. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der für die einzelnen Skalen mit Ausnahme der kognitiven Funktion einen beträchtlichen Zusatznutzen (allerdings mit der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“) feststellt.

Der oben beschriebene Zusatznutzen von Crizotinib gilt jeweils für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (Chemotherapie-Population).**

Für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC, **bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population)**, lagen keine Daten für einen Vergleich von Crizotinib mit BSC bezüglich der Morbidität (Symptomatik) bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Stellungnahme vor. Somit ist der Zusatznutzen von Crizotinib in der BSC-Population bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung, Auftrag A12-15 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 10.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 151). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
2. Pfizer Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib: Dossier [online]. [Zugriff: 10.04.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/#tab/dossier>.
3. Pfizer Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 151: Crizotinib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-15. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/44/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(1): 139-144.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 10.04.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.