

IQWiG-Berichte – Nr. 472

**Crizotinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-59
Version: 1.0
Stand: 22.12.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Crizotinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.09.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-59

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Wolfram Groß
- Ulrike Lampert
- Fabian Lotz
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Crizotinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Fragestellungen 1 und 2a (nicht vorbehandelte Patienten und Chemotherapie- Population der vorbehandelten Patienten).....	11
2.3.2 Fragestellung 2b (BSC-Population der vorbehandelten Patienten).....	24
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	24
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	26
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	27
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.1).....	27
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 AB)	28
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	28
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	29
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	30
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	30
2.7.2.3.2 Studienpool	32
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	33
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	33
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	33

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	33
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	33
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	34
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	35
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	35
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	35
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	36
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	36
3	Kosten der Therapie	37
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	37
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	37
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	37
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	43
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	43
3.2.1	Behandlungsdauer	44
3.2.2	Verbrauch	44
3.2.3	Kosten	44
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45
3.2.5	Jahrestherapiekosten	45
3.2.6	Versorgungsanteile	45
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	46
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	47
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	47
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	49
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
5	Literatur	54

Anhang A – Studien, Interventions- und Patientencharakteristika der vom pU vorgelegten 8 einarmigen Studien.....	60
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib	4
Tabelle 3: Crizotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib	10
Tabelle 5: Patientencharakteristika, Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche	15
Tabelle 6: Verlauf unter Chemotherapie (und anderen Therapien), Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche.....	20
Tabelle 7: Crizotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 8: Crizotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	50
Tabelle 11: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen	60
Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	61
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	64
Tabelle 14: Geplante Dauer der Nachbeobachtung in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	66
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	67
Tabelle 16: Angaben zum Studienverlauf in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance-Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
Modul 4 AB	Gemeinsames Modul 4 A und 4 B
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrates)
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.09.2016 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A und 4 B (medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.09.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit c-ros oncogene 1(ROS1)-positivem fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 3 Fragestellungen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Nicht vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC		
1	Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 Patienten mit ECOG-Performance-Status 2	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
Vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC		
2a	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (nachfolgend als „Chemotherapie-Population“ bezeichnet)	Docetaxel oder Pemetrexed
2b	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (nachfolgend als „BSC-Population“ bezeichnet)	Best supportive Care
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV (Stadieneinteilung nach IASL, UICC) befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt. BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASL: International Association for the Study of Lung Cancer, NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: c-ros oncogene 1; UICC: Union for International Cancer Control		

Der pU hat sich bei seiner Wahl der Vergleichstherapie für alle 3 Fragestellungen der Festlegung des G-BA angeschlossen. Für die Patienten der Best supportive Care(BSC)-Population (Fragestellung 2b) hat er jedoch keine Daten vorgelegt, da eine Behandlung mit Crizotinib für diese Patienten in der Regel nicht intendiert sei.

Die Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU für alle 3 Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse zu Fragestellungen 1 und 2a (nicht vorbehandelte Patienten und Chemotherapie-Population der vorbehandelten Patienten)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC zum direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCT.

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, führte der pU eine Suche zu weiteren Untersuchungen mit Crizotinib durch. Dabei identifizierte er 8 einarmige Studien zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, die den Studienpool des pU darstellen. Diese 8 Studien sind heterogen, da sie sowohl prospektive Interventionsstudien als auch retrospektive Fallserien mit zum Teil sehr wenigen Patienten beinhalten. Von den insgesamt 281 Patienten waren lediglich 32 Patienten nicht vorbehandelt.

Der pU zieht zudem zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzliche Evidenz außerhalb seines Studienpools heran. Dabei geht er davon aus, dass sich Ergebnisse aus Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen.

Die Ableitung des Zusatznutzens durch den pU beruht daher auf

- den Ergebnissen der 8 einarmigen Crizotinib-Studien mit Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC,
- der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus 2 RCT (PROFILE1007 und PROFILE1014) mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC (beide RCT vergleichen Crizotinib mit einer Chemotherapie bei nicht vorbehandelten [PROFILE1014] und vorbehandelten [PROFILE1007] Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und wurden für diese Patienten bereits bewertet) sowie
- einem Vergleich einzelner Arme aus diesen Studien (vom pU als „unadjustierter indirekter Vergleich“ bezeichnet). Dabei stammen die Studienarme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich aus den oben genannten Studien (PROFILE1007 und PROFILE1014), in denen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC untersucht wurden. Bei den Armen auf der Crizotinib-Seite handelt es sich hingegen um Daten aus den einarmigen Studien von Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

Damit basiert der Vergleich des pU aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich auf Daten von Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und nicht auf Daten für die eigentlich interessierenden Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC. Der pU nimmt hierfür die Übertragbarkeit von

Behandlungsergebnissen zwischen den beiden Patientenpopulationen an. Den Übertragbarkeitsüberlegungen des pU wird nicht gefolgt. Damit liegen keine relevanten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse

Für den pU folgt die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen zum einen aus der Ähnlichkeit der ALK- und der ROS1-Rezeptoren und der vergleichbaren Bindungsaffinität von Crizotinib an die ALK- und ROS1-Rezeptoren. Zum anderen sieht der pU die Vergleichbarkeit aufgrund der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika und der Ähnlichkeit des „natürlichen Verlaufs“ gegeben, wobei er unter „natürlichem Verlauf“ die „Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien“ versteht.

Da der pU seine Übertragbarkeitsüberlegungen nicht ausreichend mit Daten unterlegt, wurde eine orientierende Recherche nach Studien durchgeführt, die Informationen zu Patientencharakteristika und zum Therapieverlauf unter Chemotherapie für Patienten mit einem ROS1-positiven Tumor und einem ALK-positiven Tumor beinhalten. Zur Verringerung potenzieller Unterschiede durch die Patientenrekrutierung und das Setting der Studien werden dabei ausschließlich Quellen berücksichtigt, in denen Daten beider Patientengruppen berichtet werden. Die identifizierten Studien zeigen – wie die vom pU vorgelegten Studien – eine Reihe von Limitationen hinsichtlich ihrer Aussagekraft. Beispielsweise handelt sich zumeist um retrospektiv analysierte Patientengruppen, deren Daten lückenhaft berichtet wurden.

Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS 1-positiven Tumor

Aus Sicht des pU sind die Patientencharakteristika der Patienten mit einem ALK-positiven und der Patienten mit einem ROS1-positiven Tumor weitgehend vergleichbar, da sie beispielsweise jünger und häufiger Nie- oder Nichtraucher seien als die Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Hierfür zieht er im Wesentlichen eine Studie und eine Übersichtsarbeit heran. Innerhalb dieser beiden Publikationen zeigen sich bezüglich der Patientencharakteristika keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und solchen mit einem ALK-positiven NSCLC. Die berichteten Daten sind jedoch lückenhaft, da Angaben, die über Alter und Geschlecht hinausgehen, teilweise gar nicht oder nur unvollständig erhoben beziehungsweise berichtet wurden.

Die Patientencharakteristika aus den in der orientierenden Recherche zusätzlich identifizierten Studien ergeben zudem kein einheitliches Bild. Insgesamt ist die Datenlage zu den Patientencharakteristika der Patienten mit einem ROS1-positiven beziehungsweise einem ALK-positiven NSCLC heterogen und unzureichend beschrieben. Damit ist keine Aussage möglich, ob Patienten mit einem ROS1-positiven beziehungsweise einem ALK-positiven NSCLC ähnliche Charakteristika haben oder ob sie sich unterscheiden. Die Annahme des pU, Behandlungsergebnisse von Patienten mit ALK-positiven NSCLC seien wegen der

Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf Patienten mit ROS1-positiven NSCLC übertragbar, ist also nicht ausreichend durch Daten gestützt.

Prognose unter Chemotherapie (und anderen Therapien)

Das zentrale Argument im Vorgehen des pU ist die Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC auf solche mit einem ROS1-positiven NSCLC. Dabei gibt der pU an, dass die Prognose der beiden Patientengruppen bei Behandlung mit Standardchemotherapie vergleichbar sei. Anders als für die Patientencharakteristika hat er hierfür keine Quellen benannt.

Die Prognose unter Chemotherapie (und anderen Therapien) ist in den betrachteten Quellen der orientierenden Recherche oft unzureichend beschrieben. Zudem fehlen zum Teil wichtige Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und der Studiendurchführung, um die Daten sinnvoll interpretieren zu können, wie z. B. Zeit seit der (Erst-)Diagnose, Behandlungsdauer, verbotene Begleitbehandlungen.

Insgesamt liefern die identifizierten Studien jedoch keine hinreichende Unterstützung für die Übertragbarkeitsannahme des pU. Auf den ersten Blick zeigen sich in einigen Studien sogar Signale für die Annahme, dass sich die Prognose von Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und einem ALK-positiven NSCLC unter Chemotherapie unterscheidet. Dies betrifft sowohl das Gesamtüberleben als auch Therapieeffekte, die überwiegend auf bildgebenden Verfahren basieren (objektives Ansprechen, progressionsfreies Überleben). Die Annahme des pU, Behandlungsergebnisse von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC seien wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich ihrer Prognose unter Chemotherapie auf Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC übertragbar, ist also ebenfalls nicht ausreichend durch Daten gestützt. Der pU selbst hat zur Unterstützung seiner Annahme weder Daten recherchiert noch vorgelegt.

Weitere Limitationen der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegte Evidenz weist zudem noch weitere Limitationen auf.

Der pU hat insbesondere keine Suche nach nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt, um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie außerhalb von RCT zu ermöglichen.

Zudem fehlen systematische Recherchen und Aufbereitungen der Daten, die der pU ergänzend zu seinem Studienpool zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Fazit

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, dass sich die Ergebnisse aus den RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC für die vorliegende Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf

Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Dies betrifft auch den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, da die vom pU herangezogenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls aus den RCT bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC stammen. Damit liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Ergebnisse zu Fragestellung 2b (BSC-Population der vorbehandelten Patienten)

Laut pU gehören die Patienten der BSC-Population nicht zur Zielpopulation von Crizotinib (Fragestellung 2b), da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib nicht intendiert sei. Daher hat er für die Fragestellung 2b keine Informationsbeschaffung durchgeführt und keine Daten vorgelegt.

Da der pU im Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der BSC-Population vorlegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Crizotinib.

Tabelle 3: Crizotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC			
1	Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 Patienten mit ECOG-Performance-Status 2	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC			
2a	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2b	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV (Stadieneinteilung nach IASL, UICC) befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlentherapie beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASL: International Association for the Study of Lung Cancer, NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; UICC: Union for International Cancer Control			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem C-ros Oncogene 1(ROS1)-positiven fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 3 Fragestellungen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Nicht vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC		
1	Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 Patienten mit ECOG-Performance-Status 2	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
Vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC		
2a	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (nachfolgend als „Chemotherapie-Population“ bezeichnet)	Docetaxel oder Pemetrexed
2b	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (nachfolgend als „BSC-Population“ bezeichnet)	Best supportive Care
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV (Stadieneinteilung nach IASL, UICC) befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt. BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASL: International Association for the Study of Lung Cancer, NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; UICC: Union for International Cancer Control		

Der pU hat sich bei seiner Wahl der Vergleichstherapie für alle 3 Fragestellungen der Festlegung des G-BA angeschlossen. Für die Patienten der Best-supportive-Care(BSC)-Population (Fragestellung 2b) hat er jedoch keine Daten vorgelegt, da eine Behandlung mit Crizotinib für diese Patienten in der Regel nicht intendiert sei.

Die Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU für alle 3 Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Fragestellungen 1 und 2a (nicht vorbehandelte Patienten und Chemotherapie-Population der vorbehandelten Patienten)

Die Fragestellungen 1 und 2a werden gemeinsam bearbeitet. Dies entspricht auch dem Vorgehen des pU, der aufgrund der verfügbaren Evidenzbasis beide Fragestellungen in seinem Dossier in einem gemeinsamen Modul 4 A und 4 B (nachfolgend als „Modul 4 AB“ bezeichnet) bearbeitet.

Der Studienpool der Bewertung wurde für beide Fragestellungen anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Crizotinib (Stand zum 01.08.2016)
- bibliografische Recherche zu Crizotinib (letzte Suche am 01.08.2016)
- Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 01.08.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 10.10.2016)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC zum direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCT.

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, führte der pU eine Suche zu weiteren Untersuchungen mit Crizotinib durch. Dabei identifizierte er 8 einarmige Studien zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, die den Studienpool des pU darstellen. Diese 8 Studien sind heterogen, da sie sowohl prospektive Interventionsstudien als auch retrospektive Fallserien mit zum Teil sehr wenigen Patienten beinhalten. In die größte Studie (OO12-01 [3,4], N = 129, im Weiteren dem pU folgend als

„Goto 2016“ bezeichnet) wurden ausschließlich Patienten aus Südostasien eingeschlossen, während in die Zulassungsstudie des pU (PROFILE1001 [5], N = 53, vom pU in Modul 4 AB als „A8081001“ bezeichnet) Patienten aus Australien, Südkorea und den USA eingeschlossen wurden. Die übrigen 6 Studien wurden zwar in Europa und in der Türkei durchgeführt, es wurden aber insgesamt weniger Patienten eingeschlossen (N = 99) als in die beiden größten Studien. Von den insgesamt 281 Patienten waren lediglich 32 Patienten nicht vorbehandelt. Eine Beschreibung der Studiencharakteristika, der Intervention und der Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 11 bis Tabelle 16 in Anhang A.

Der pU zieht zudem zur Ableitung des Zusatznutzens zusätzliche Evidenz außerhalb seines Studienpools heran. Dabei geht der pU davon aus, dass sich Ergebnisse aus Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen.

Die Ableitung des Zusatznutzens durch den pU beruht daher auf

- den Ergebnissen der 8 einarmigen Crizotinib-Studien mit Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC,
- der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus 2 RCT (PROFILE1007 und PROFILE1014) mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC (beide RCT vergleichen Crizotinib mit einer Chemotherapie bei nicht vorbehandelten [PROFILE1014] und vorbehandelten [PROFILE1007] Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und wurden für diese Patienten bereits bewertet [6-10] sowie
- einem Vergleich einzelner Arme aus diesen Studien (vom pU als „unadjustierter indirekter Vergleich“ bezeichnet). Dabei stammen die Studienarme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich aus den oben genannten Studien (PROFILE1007 und PROFILE1014), in denen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC untersucht wurden. Bei den Armen auf der Crizotinib-Seite handelt es sich hingegen um Daten aus den einarmigen Studien von Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

Damit basiert der Vergleich des pU aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich auf Daten von Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und nicht auf Daten für die eigentlich interessierenden Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC. Der pU nimmt hierfür die Übertragbarkeit von Behandlungsergebnissen zwischen den beiden Patientenpopulationen an. Diese Annahme ist nicht ausreichend begründet. Vielmehr zeigen Studien aus einer orientierenden Recherche, dass die Daten zur Prognose unter Chemotherapie die Annahme der Übertragbarkeit infrage stellen. Deshalb wird den Übertragbarkeitsüberlegungen des pU nicht gefolgt. Damit liegen keine relevanten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Dies wird im Folgenden ausführlich erläutert.

Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse

Für den pU folgt die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen zum einen aus der Ähnlichkeit der ALK- und der ROS1-Rezeptoren und der vergleichbaren Bindungsaffinität von Crizotinib an die ALK- und ROS1-Rezeptoren. Zum anderen sieht der pU die Vergleichbarkeit aufgrund der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika und der Ähnlichkeit des „natürlichen Verlaufs“ gegeben, wobei er unter „natürlichem Verlauf“ die „Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien“ versteht.

Orientierende Recherche zur möglichen Übertragbarkeit

Da der pU seine Übertragbarkeitsüberlegungen nicht ausreichend mit Daten unterlegt, wurde eine orientierende Recherche nach Studien durchgeführt, die Informationen zu Patientencharakteristika und zum Therapieverlauf unter Chemotherapie für Patienten mit einem ROS1-positiven Tumor und einem ALK-positiven Tumor beinhalten. Zur Verringerung potenzieller Unterschiede durch die Patientenrekrutierung und das Setting der Studien werden dabei ausschließlich Quellen berücksichtigt, in denen Daten beider Patientengruppen berichtet werden. Die identifizierten Studien zeigen – wie die vom pU vorgelegten Studien – eine Reihe von Limitationen hinsichtlich ihrer Aussagekraft. Beispielsweise handelt es sich zumeist um retrospektiv analysierte Patientengruppen, deren Daten lückenhaft berichtet werden.

Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS 1-positiven Tumor

Hinsichtlich der Patientencharakteristika verweist der pU darauf, dass die Patienten mit einem ALK-positiven und die Patienten mit einem ROS1-positiven Tumor weitgehend vergleichbar seien, da sie beispielsweise jünger und häufiger Nie- oder Nichtraucher seien als die Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Hierfür zieht er im Wesentlichen die Studie Bergethon 2012 [11] und die Übersichtsarbeit Gainor 2013 [12] heran.

Die Angaben zur Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen in Bergethon 2012 sind nur begrenzt interpretierbar, da der Anteil fehlender Werte zum Teil sehr hoch ist (z. B. 45 % für den Raucher-Status der Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC). Von den in Gainor 2013 zitierten 11 Quellen zur Prävalenz der ROS1-Mutation beim NSCLC zeigen nur Bergethon 2012 (siehe oben) und Takeuchi 2012 [13] Daten zu Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und zu Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC. Innerhalb der beiden Publikationen zeigen sich bezüglich der Patientencharakteristika keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und solchen mit einem ALK-positiven NSCLC. Die berichteten Daten sind jedoch lückenhaft, da Angaben, die über Alter und Geschlecht hinausgehen, teilweise gar nicht oder nur unvollständig erhoben beziehungsweise berichtet wurden (siehe Tabelle 5).

Die in der orientierenden Recherche zusätzlich identifizierten Studien [5,14-18] ergeben zudem kein einheitliches Bild (siehe Tabelle 5). Beispielsweise zeigen einige Studien ein

ähnliches mittleres Alter beider Patientengruppen, während es in anderen Studien deutlich voneinander abweicht. Insgesamt ist die Datenlage zu den Patientencharakteristika der Patienten mit einem ROS1-positiven beziehungsweise einem ALK-positiven NSCLC heterogen und unzureichend beschrieben. Damit ist keine Aussage dazu möglich, ob Patienten mit einem ROS1-positiven beziehungsweise einem ALK-positiven NSCLC ähnliche Charakteristika haben oder ob sie sich unterscheiden. Die Annahme des pU, Behandlungsergebnisse von Patienten mit ALK-positiven NSCLC seien wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf Patienten mit ROS1-positiven NSCLC übertragbar, ist also nicht ausreichend durch Daten gestützt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika, Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche

Quelle	Studiendesign/ Patienten	Mutations- status des Tumors	N	Alter (Jahre) Median [Min; Max] ^a	Geschlecht (m / w) (%)	Nieraucher n (%)	Patienten mit systemischer Chemotherapie n (%)	Stadium I/II/IIIa/IIIb/IV (%) ^a
Bergethon 2012 [11]	retrospektiv Analyse von 1073 Patienten mit NSCLC aus 3 Kliniken in den USA und 1 Klinik in China	ROS1-positiv	18	49,8 [32; 79]	39 / 61	14 (82) ^b	k. A.	11 ^c /6/11/11/61
		ALK-positiv	31	51,6 [29; 73]	55 / 45	13 (76) ^b	k. A.	8/13/21/8/50 ^b
Takeuchi 2012 [13]	retrospektiv Analyse von 1529 operierten Patienten mit Lungenkrebs an einer Klinik in Japan, Zeitraum 1995 bis 2009	ROS1-positiv	13	57 [36; 79]	38 / 62	8 (62)	k. A.	69/15/0/8/8 ^c
		ALK-positiv	44	59 [26; 84]	43 / 57	29 (66)	k. A.	48/18/14/18/2 ^c
Scheffler 2015 [16]	retrospektiv Analyse von 1137 Patienten mit NSCLC auf ROS1-Mutation des Tumors. Kontrollgruppe: Suche nach passenden Kontrollen mit ALK- und anderen Mutationen des Tumors und gleichen Rauchgewohnheiten wie die ROS1-Gruppe, die mit TKI vorbehandelt waren. Patienten aus Deutschland und Spanien	ROS1-positiv	19	60 [26; 82]	53 / 47	13 (68)	16 (84) ^c	11/0/5 ^c /11 ^c /74 ^d
		ALK-positiv	13	42 [28; 70]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Patientencharakteristika, Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche (Fortsetzung)

Quelle	Studiendesign/ Patienten	Mutations- status des Tumors	N	Alter (Jahre) Median [Min; Max] ^a	Geschlecht (m / w) (%)	Nieraucher n (%)	Patienten mit systemischer Chemotherapie n (%)	Stadium I/II/IIIa/IIIb/IV (%) ^a
Chen 2014 [17]	prospektiv Bestimmung des Mutationsstatus von 492 konsekutiven Patienten mit Adenokarzinom der Lunge und operativer Resektion oder Pleurozentese nach malignem Pleuraerguss eine Klinik in Taiwan	ROS1-positiv	12	45,0 [32; 71]	50 / 50	6 (50) ^e	≥ 6/7 (≥ 86) ^f	41,7 (I bis IIIa) / 58,3 (IV)
		ALK-positiv	60	60,2 [27; 85]	50 / 50	37 (62) ^e	≥ 32/49 (≥ 65) ^f	18,3 (I bis IIIa) / 81,7 (IV)
Chen 2016 [18] ^g	retrospektiv Bestimmung des Mutationsstatus von 253 Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge und Behandlung mit Pemetrexed eine Klinik in Taiwan	ROS1-positiv	19	43,8 [30; 75]	47 / 53	13 (68) ^e	19 (100)	k. A.
		ALK-positiv	32	55,7 [31; 84]	56 / 44	20 (63) ^e	32 (100)	k. A.
Kim 2013 [14]	retrospektiv 208 konsekutive Nieraucher mit Adenokarzinom der Lunge an einer Klinik in Südkorea, u. a. Analyse auf Mutationsstatus des Tumors Zeitraum: 01/2005 bis 02/2012	ROS1-positiv	7	55 [30; 68]	14 / 86	7 (100)	5 (71) ^c	29/0/14/14/43
		ALK-positiv	15	58 [34;78]	13 / 87	15 (100)	13 (87) ^c	20/20/20/7/33

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Patientencharakteristika, Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche (Fortsetzung)

Quelle	Studiendesign/ Patienten	Mutations- status des Tumors	N	Alter (Jahre) Median [Min; Max] ^a	Geschlecht (m / w) (%)	Nieraucher n (%)	Patienten mit systemischer Chemotherapie n (%)	Stadium I/II/IIIa/IIIb/IV (%) ^a
PROFILE1001 [5] ^h	nicht kontrollierte, offene Interventionsstudie 8 Zentren in Australien, Südkorea und USA Einschlusskriterien einer Interventionsstudie Rekrutierung: 10/2010 bis 08/2013, Datenerhebung laufend	ROS1-positiv	53	55 [25; 81]	43 / 57	40 (75)	46 (87)	4 (III) / 2 (IIIa) / 2 (IIIb) / 91 ^c (IV) ^j
PROFILE1001 [19]	nicht kontrollierte, offene Interventionsstudie Australien, Südkorea und USA Einschlusskriterien einer Interventionsstudie Rekrutierung: 08/2008 bis 06/2011 Status unklar	ALK-positiv	149	52 [21; 86]	49 / 51	106 (71)	125 (84 ^c)	100 (III, IIIa, IIIb oder IV)
Song 2016 [15]	retrospektiv Bestimmung des Mutationsstatus von 1750 konsekutiven Patienten mit NSCLC an 2 Kliniken in China Zeitraum 01/2010 bis 12/2014	ROS1-positiv	34	n < 60 Jahre: 19 [56 % ^c]	47 / 53 ^c	29 (85 ^c)	≥ 23 (≥ 68 ^c)	56 ^c (I bis IIIa) 44 ^c (IIIb oder IV)
		ALK-positiv	46	n < 60 Jahre: 28 [61 % ^c]	46 / 54 ^c	35 (76 ^c)	≥ 27 (≥ 59 ^c)	59 (I bis IIIa) 41 (IIIb oder IV)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Patientencharakteristika, Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche (Fortsetzung)

a: Abweichungen von diesem Format werden in der Zelle benannt.
b: (hoher) Anteil an fehlenden Werten, daher eigene Berechnung auf Basis der Anzahl von Patienten mit Daten (jeweils 17 Patienten für die Nieraucher und 24 Patienten für das Tumorstadium)
c: eigene Berechnung
d: wegen Rundung Abweichung von 100 %
e: Berechnung aus der Differenz der Gruppengröße minus Anzahl von Rauchern in der Gruppe
f: Die Angaben liegen nur für die 7 bzw. 49 Patienten im Stadium IV vor.
g: Die retrospektive Datenerhebung erfolgte an der gleichen Klinik wie für Chen et al. 2014. Daher ist unklar, ob sich die Daten überschneiden.
h: siehe auch die Patientencharakteristika in Tabelle 15
j: Die Summe ist < 100 %, da das Stadium für einen Patienten unbekannt ist.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten mit einem Merkmal; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-ros Oncogene 1; w: weiblich

Prognose unter Chemotherapie (und anderen Therapien)

Das zentrale Argument im Vorgehen des pU ist die Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC auf solche mit einem ROS1-positiven NSCLC. Dabei gibt der pU an, dass die Prognose der beiden Patientengruppen bei Behandlung mit Standardchemotherapie vergleichbar sei. Anders als für die Patientencharakteristika hat er hierfür keine Quellen benannt.

Die Prognose unter Chemotherapie (und anderen Therapien) ist in den betrachteten Quellen der orientierenden Recherche oft unzureichend beschrieben (siehe Tabelle 6). Zudem fehlen zum Teil wichtige Angaben zu den eingeschlossenen Patienten und der Studiendurchführung, um die Daten sinnvoll interpretieren zu können, wie z. B. Zeit seit der (Erst-)Diagnose, Behandlungsdauer, verbotene Begleitbehandlungen.

Insgesamt liefern die identifizierten Studien jedoch keine hinreichende Unterstützung für die Übertragbarkeitsannahme des pU. Auf den ersten Blick zeigen sich in einigen Studien sogar Signale für die Annahme, dass sich die Prognose von Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und einem ALK-positiven NSCLC unter Chemotherapie unterscheidet. Dies betrifft sowohl das Gesamtüberleben [16] wie auch Therapieeffekte, die überwiegend auf bildgebenden Verfahren basieren (objektives Ansprechen, progressionsfreies Überleben) [14,18]. Eine Darstellung der verfügbaren Ergebnisse findet sich in Tabelle 6. Die Annahme des pU, Behandlungsergebnisse von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC seien wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich ihrer Prognose unter Chemotherapie auf Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC übertragbar, ist also ebenfalls nicht ausreichend durch Daten gestützt. Der pU selbst hat zur Unterstützung seiner Annahme weder Daten recherchiert noch vorgelegt.

Tabelle 6: Verlauf unter Chemotherapie (und anderen Therapien), Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche

Quelle	Mutations-status	N	Behandlung n (%)	Behandlungs- dauer	Gesamtüberleben	Ergebnis laut bildgebender Verfahren
Scheffler 2015 [16]	ROS1-positiv	9 ^a	CT	k. A.	Zeit Erstdiagnose NSCLC bis zum Tod Median 36,7 Monate	k. A.
		5 ^a	Crizotinib	k. A.	Zeit Erstdiagnose NSCLC bis zum Tod Median: nicht erreicht	k. A.
	ALK-positiv	13 ^a	Crizotinib und / oder Ceritinib	k. A.	Zeit Erstdiagnose NSCLC bis zum Tod Median 23,9 Monate	k. A.
Chen 2014 [17]	ROS1-positiv	7 ^a	≥ 6 (≥ 86) CT ^b 3 (43) EGFR-TKI	k. A.	Zeit von der ersten systemischen Behandlung bis zum Tod 11,9 Monate	k. A.
	ALK-positiv	49 ^a	≥ 32 (≥ 65) CT ^b 35 (71) EGFR-TKI 10 (20) Crizotinib	k. A.	12,5 Monate	k. A.
Chen 2016 [18]	ROS1-positiv	19	19 (100) CT ^c 11 (58) TKI 5 (26) Crizotinib	k. A.	k. A.	Median PFS [95 % KI]: 7,5 [0,6; 14,3] Monate ORR ^d : 11 (58 %) Patienten
	ALK-positiv	32	32 (100) CT ^c 19 (59) TKI 14 (44) Crizotinib	k. A.	k. A.	Median PFS [95 % KI]: 5,4 [2,7; 8,2] Monate ORR ^d : 9 (28 %) Patienten

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Verlauf unter Chemotherapie (und anderen Therapien), Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche (Fortsetzung)

Quelle	Mutations-status	N	Behandlung n (%)	Behandlungsdauer	Gesamtüberleben	Ergebnis laut bildgebender Verfahren
Kim 2013 [14]	ROS1-positiv	5 ^e	5 (100) Platin CT (alle Erstlinie)	k. A.	Diagnose der metastatischen Erkrankung bis zum Tod k. A.	Median PFS: 8,4 Monate ORR ^{d,f} : 2 (40 %)
			5 (100) Pemetrexed (2 Zweitlinie, 3 Drittlinie)			Median PFS: nicht erreicht ORR ^{d,f} : 3 (60 %)
			3 (60) TKI (alle Zweitlinie)			Median PFS: 2,5 Monate ORR ^{d,f} : 0 (0 %)
	ALK-positiv	13 ^e	9 (69) Platin CT (alle Erstlinie)	k. A.	k. A.	Median PFS: 5,0 Monate ORR ^{d,f} : 0 (0 %)
			6 (46) Pemetrexed (2 Zweitlinie, 4 Drittlinie)			Median PFS: 11,5 Monate ORR ^{d,f} : 2 (33 %)
			8 (62) TKI (1 Erstlinie, 7 Zweitlinie)			Median PFS: 2,1 Monate ORR ^{d,f} : 0 (0 %)
PROFILE1001 ^g [5,20]	ROS1-positiv	46 ^{a,h}	≥ 38 (83) CT ⁱ	k. A.	nicht geeignet	BOR ^d nach Erstlinientherapie: 10 / 46 (22) ^j BOR ^d nach Zweitlinientherapie: 4 / 24 (17) ^j BOR ^d nach Drittlinientherapie und später: 0 / 12 (0) ^j
PROFILE1001 ^g [19,21]	ALK-positiv	125 ^{a,h}	125 (100) CT ≥ 64 (51) TKI	k. A.	nicht geeignet	k. A.
Song 2016 [15]	ROS1-positiv	23	12 (52) Platin/ Pemetrexed Erstlinie	k. A.	k. A.	Median PFS: 6,8 Monate
			11 (48) andere Erstlinie			Median PFS: 5,0 Monate
	ALK-positiv	27	27 (100) Platin/ Pemetrexed Erstlinie	k. A.	k. A.	Median PFS: 6,7 Monate

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Verlauf unter Chemotherapie (und anderen Therapien), Vergleich ROS1-positives NSCLC vs. ALK-positives NSCLC, orientierende Suche (Fortsetzung)

a: nur Patienten unter CT im Stadium IV.
b: umfasst Monotherapie oder Zweifachkombination mit Pemetrexed sowie platinbasierte Zweifachkombination
c: Alle Patienten bekamen eine Pemetrexed-basierte Therapie, die Abfolge der Therapien ist unklar.
d: vollständiges Ansprechen (complete Response) oder teilweises Ansprechen (partial Response)
e: nur Patienten mit metastasiertem NSCLC, die Chemotherapie erhielten
f: bestes Ansprechen im jeweiligen Regime
g: Die Angaben beziehen sich auf die Daten vor Studieneinschluss.
h: nur vorbehandelte Patienten
i: Der Anteil der Patienten mit Chemotherapie wurde nicht angegeben. Diese Angabe folgt aus den Angaben zu BOR unter Pemetrexed.
j: Es fehlen Angaben, ob es sich um verschiedene Patienten handelt.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; BOR: best overall Response; CT: Chemotherapie; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; k. A. keine Angabe;
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Merkmal; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Overall Response Rate; PFS; progressionsfreies Überleben; ROS1: c-ros oncogene 1; TKI: Tyrosinkinase-Hemmer

Fazit – Annahme der Übertragbarkeit wird nicht gefolgt

Die in der orientierenden Suche gefundenen Studien vermitteln Zweifel an der Vergleichbarkeit der Prognose unter Chemotherapie und damit an der vom pU postulierten Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen. Daher wird dem Vorgehen des pU nicht gefolgt, dass sich die Ergebnisse aus den RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC für die vorliegende Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Dies betrifft auch den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, da die vom pU herangezogenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls aus den RCT bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC stammen. Damit liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Weitere Limitationen der vom pU vorgelegten Evidenz

Fehlende Suche zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat zudem unter „weitere Untersuchungen“ keine Suche nach nicht randomisierten Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt, um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie außerhalb von RCT zu ermöglichen. Dabei hat der pU selbst Studien zur Chemotherapie bei Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC im Rahmen der Zulassung bei der European Medicines Agency vorgelegt, beispielsweise die Studien Scheffler 2015 [16] und Mazières 2015 [22] (siehe den Assessment Report [23] der European Medicines Agency). Aufgrund der fehlenden Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das Dossier des pU hinsichtlich nicht randomisierter Studien potenziell inhaltlich unvollständig. Wegen der geringen Ergebnissicherheit wäre ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien allerdings nur dann für die Ableitung eines Zusatznutzens relevant, wenn dramatische Effekte für patientenrelevante Endpunkte vorlägen [24].

Fehlende Suchen zur weiteren herangezogenen Evidenz

Wie oben erläutert geht der pU von der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC aus. Daraus leitet er den Zusatznutzen unter Verweis auf die bisherigen frühen Nutzenbewertungen zu Crizotinib anhand seiner beiden direkt vergleichenden RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC ab. Dabei überprüft er jedoch nicht, ob seit den bisherigen frühen Nutzenbewertungen neue Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC verfügbar gemacht wurden. Damit ist sein Dossier potenziell inhaltlich unvollständig. Da die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, bleibt diese potenziell inhaltliche Unvollständigkeit des Dokuments für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenzen. Ebenfalls fehlen systematische Recherchen des pU, um seine Annahmen zur Übertragbarkeit der Effekte zwischen Patienten mit einem ALK-positiven und einem ROS1-positiven Tumor mit Daten

(wie z. B. die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika oder der Prognose unter Chemotherapie) zu unterstützen.

Fehlende Ähnlichkeitsprüfung für den Vergleich von Armen aus verschiedenen Studien

Der pU führt den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf Basis der 8 einarmigen Studien (Crizotinib-Seite) und der beiden RCT (Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht konsequent durch, da er die Voraussetzung für einen derartigen Vergleich, die Ähnlichkeit der Studien, nicht prüft. Dies wäre wichtig gewesen, da sich wie aus dem Vergleich der vom pU vorgelegten Angaben [11,12] Patientenkollektive je nach Setting und Einschlusskriterien stark unterscheiden und damit die Aussagekraft auf Basis von Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien einschränken können.

Ebenfalls fehlt die Darstellung der Patientencharakteristika für die beiden RCT. Da wie oben beschrieben bereits den Übertragbarkeitsüberlegungen des pU nicht gefolgt wird, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne weitere Konsequenzen.

Eingeschränkte Aussagekraft der einarmigen Studien

Schließlich weisen die 8 vom pU vorgelegten einarmigen Studien zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC große Datenlücken auf (siehe Anhang A). Damit wäre die Interpretierbarkeit eines Vergleichs auf Basis dieser einarmigen Studien auch aus inhaltlichen Gründen fraglich.

Fazit aus den weiteren Limitationen

Aus den beschriebenen weiteren Limitationen ergibt sich ebenfalls, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind.

2.3.2 Fragestellung 2b (BSC-Population der vorbehandelten Patienten)

Laut pU gehören die Patienten der BSC-Population nicht zur Zielpopulation von Crizotinib (Fragestellung 2b), da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib nicht intendiert sei. Daher hat er für die Fragestellung 2b keine Informationsbeschaffung durchgeführt und keine Daten vorgelegt.

Die eigene Vollständigkeitsprüfung auf Basis der Studienliste des pU zu Crizotinib (Stand zum 01.08.2016) und der Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 10.10.2016) identifizierte keine für die Fragestellung 2b relevanten Studien.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat im Dossier für keine der 3 Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU im Dossier für keine der 3 Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Crizotinib nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, jedoch keine Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens macht.

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Crizotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC			
1	Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)	Zusatznutzen nicht belegt
	Patienten mit ECOG-Performance-Status 2	alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC			
2a	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2b	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV (Stadieneinteilung nach IASL, UICC) befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASL: International Association for the Study of Lung Cancer, NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; UICC: Union for International Cancer Control			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in den Modulen 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC wie folgt festgelegt:

- Nicht vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)
 - Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance-Status (ECOG-PS) 0, 1 oder 2:

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
 - Patienten mit ECOG-PS 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
- Vorbehandelte Patienten (Fragestellung 2)
 - Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (Fragestellung 2a):

Docetaxel oder Pemetrexed
 - Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Fragestellung 2b):

Best supportive Care

Nicht vorbehandelte Patienten (Fragestellung 1)

Der pU ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt, indem er Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed als Vergleichstherapie gewählt hat. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Vorbehandelte Patienten (Fragestellungen 2a und 2b)

Für die Fragestellungen 2a und 2b (vorbehandelte Patienten) hat sich der pU ebenfalls der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angeschlossen. Diesem Vorgehen wird ebenfalls gefolgt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patienten)

Die Fragestellung 1 des pU (vom pU „Anwendungsgebiet A“ benannt) ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zu einer platinbasierten Pemetrexed-Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, für die eine Chemotherapie infrage kommt. Dies sind laut pU Patienten, deren ECOG-PS 0, 1 oder 2 beträgt.

Die Bewertung des pU soll anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf Basis von RCT oder nicht randomisierten Studien erfolgen.

Die vom pU definierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT sind geeignet, eine vollständige Informationsbasis zu erlangen.

Nicht gefolgt wird dem pU bei der Definition der Einschlusskriterien für die nicht randomisierten Studien, da er ausschließlich Studien mit Crizotinib einschließt. Studien mit anderen Interventionen einschließlich der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden hingegen ausgeschlossen. Damit sind die Einschlusskriterien des pU für nicht randomisierte Studien nicht dazu geeignet, Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu finden, die für einen Vergleich gegenüber Crizotinib herangezogen werden könnten. Damit ist die Fragestellung des pU inhaltlich unvollständig. Eine vollständige Diskussion der vorgelegten Daten und der Gründe, warum diese für eine Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet sind, findet sich in Abschnitt 2.3.1.

Fragestellung 2a (vorbehandelte Patienten, Chemotherapie-Population)

Die Fragestellung 2a des pU (vom pU „Anwendungsgebiet B“ benannt) ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit ROS1-positiven fortgeschrittenem NSCLC. Dies sind laut pU insbesondere Patienten, deren ECOG-PS 0, 1 oder 2 beträgt.

Die Bewertung des pU soll anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf Basis von RCT oder nicht randomisierten Studien erfolgen.

Die vom pU definierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT sind geeignet, eine vollständige Informationsbasis zu erlangen.

Nicht gefolgt wird dem pU bei der Definition der Einschlusskriterien für die nicht randomisierten Studien, da er ausschließlich Studien mit Crizotinib einschließt. Studien mit anderen Interventionen einschließlich der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden hingegen ausgeschlossen. Damit sind die Einschlusskriterien des pU für nicht randomisierte Studien nicht dazu geeignet, Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu finden, die für einen Vergleich gegenüber Crizotinib herangezogen werden könnten. Damit ist die Fragestellung des pU inhaltlich unvollständig. Eine vollständige Diskussion der vorgelegten Daten und der Gründe, warum diese für eine Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet sind, findet sich in Abschnitt 2.3.1.

Fragestellung 2b (vorbehandelte Patienten, BSC-Population)

Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, die nicht für eine Chemotherapie infrage kommen und für die lediglich BSC als Therapieoption zur Verfügung steht (BSC-Population), sind laut pU zwar Bestandteil des Anwendungsgebiets B, aber nicht Bestandteil seiner Zielpopulation. Für diese Patienten sei eine Behandlung mit Crizotinib in der Regel nicht intendiert, weshalb der pU diese Patienten im Modul 4 AB nicht berücksichtigt. Diese Ansicht wird nicht geteilt, da laut Fachinformation keine Zulassungsbeschränkung von Crizotinib auf Patienten mit gutem Allgemeinzustand vorliegt [25]. Das Vorgehen des pU hinsichtlich der BSC-Population bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da für die BSC-Population keine relevanten Studien identifiziert wurden (siehe Abschnitt 2.3.2).

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

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 AB (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 AB (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellungen 1 und 2a durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellungen 1 und 2a durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellungen 1 und 2a ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Der pU hat keine Informationsbeschaffung für die Fragestellung 2b durchgeführt.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu prüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden für keine der 3 Fragestellungen relevante Studien zu Crizotinib identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU führte eine Suche nach nicht randomisierten Studien zu Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positiven NSCLC durch. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU jedoch keine Informationsbeschaffung durchgeführt.

In einem weiteren Schritt in Abschnitt 4.4 in Modul 4 AB diskutiert der pU die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC. Der pU führte für die Annahmen, die seiner Argumentation zur Übertragbarkeit zugrunde liegen, allerdings keine Informationsbeschaffung durch.

Da aus Sicht des pU die Übertragbarkeit gegeben ist, zieht er zusätzlich die Ergebnisse von 2 RCT [26,27] aus vorangegangenen Dossiers [28,29] mit Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC (Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. Auch hierzu führte der pU keine ausreichend umfassende und aktuelle Informationsbeschaffung durch.

Informationsbeschaffung zum zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zu den weiteren Untersuchungen mit Crizotinib unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter nicht randomisierter Studien hat der pU eine bibliografische Recherche zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU verwendete zur Identifizierung von nicht randomisierten Studien in MEDLINE und Embase den Suchfilter „Fixed method B“ von Furlan 2006 [30]. Dieser Suchfilter ist nicht dazu konzipiert, auch Fallserien und Fallberichte zu identifizieren. Daher konnte die vom pU eingeschlossene Fallserie von Chiari 2014 [31] nicht mit der MEDLINE-Strategie des pU gefunden werden.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter nicht randomisierter Studien hat der pU eine Suche in Studienregistern zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Weitere Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat keine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Daher ist die Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen nicht geeignet die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen und damit einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien zu ermöglichen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC

Der pU hat keine Informationsbeschaffung nach Studien durchgeführt, die die Annahmen seiner Argumentation zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC prüfen.

Zudem hat der pU keine umfassende und aktuelle Informationsbeschaffung zu Crizotinib bei ALK-positiven Patienten durchgeführt, um die Vollständigkeit der direkt vergleichenden RCT zur Übertragung der Ergebnisse sicherzustellen. Die Informationsbeschaffung ist daher nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 AB (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU stellt in Modul 4 AB den Studienpool für die Fragestellungen 1 (nicht vorbehandelte Patienten) und Fragestellung 2 (vorbehandelte Patienten, Chemotherapie-Population) gemeinsam dar. Der pU hat für beide Fragestellungen keine RCT zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC für einen direkten oder indirekten Vergleich eingeschlossen und auch keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt.

Die Angaben des pU zum Studienpool beziehen sich ausschließlich auf die 8 einarmigen Studien zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC. Diese nicht vergleichenden Studien allein sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.1).

Der pU zieht zudem weitere Studien – 2 RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC – zur Ableitung des Zusatznutzens heran, die er jedoch in seinem Studienpool nicht beschreibt.

Da die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3.1), bleibt dieses Vorgehen ohne Konsequenzen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU hat zwar keine direkt vergleichenden RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Crizotinib in die Nutzenbewertung eingeschlossen; er leitet jedoch den Zusatznutzen unter Berücksichtigung der beiden direkt vergleichenden RCT (PROFILE1007 und PROFILE1014) mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC ab. Der pU zieht zwar in Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 AB Ergebnisse dieser beiden Studien für seine Argumentation zum Zusatznutzens heran, er stellt sie aber weder im Ergebnisteil des Dossiers vollumfänglich dar noch erläutert er die Limitationen, die sich aus dem Studiendesign und der Behandlung von Patienten (siehe Abschnitt 2.7.2.8.2) ergeben.

Da die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3.1), bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenzen.

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

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

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die unter weitere Untersuchungen vorgelegten Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung des ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC nicht relevant. Eine ausführliche Darstellung findet sich in Abschnitt 2.3.1.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Angaben des pU zur Studienqualität beziehen sich ausschließlich auf die 8 einarmigen Studien. Zur Studienqualität der beiden RCT zu Crizotinib bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC hat sich der pU nicht geäußert, obwohl er sie basierend auf Übertragbarkeitsüberlegungen ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Da die vom pU vorgelegten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.3.1), bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenzen und wird nicht weiter kommentiert.

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

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

In Modul 4 AB (Abschnitt 4.4.3) leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für beide Fragestellungen (vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten) ab, ohne die Aussagesicherheit zu spezifizieren. Die Ableitung des Zusatznutzens durch den pU beruht dabei auf

- den Ergebnissen der 8 einarmigen Crizotinib-Studien mit Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC
- der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus 2 RCT (PROFILE1007 und PROFILE1014) mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC (beide RCT vergleichen Crizotinib mit einer Chemotherapie bei nicht vorbehandelten [PROFILE1014] und vorbehandelten [PROFILE1007] Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und wurden für diese Patienten bereits bewertet [6-10] sowie
- einem Vergleich einzelner Arme aus diesen Studien (vom pU als „unadjustierter indirekter Vergleich“ bezeichnet). Dabei stammen die Studienarme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich aus den genannten Studien (PROFILE1007 und PROFILE1014), in denen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC untersucht wurden. Bei den Armen auf der Crizotinib-Seite handelt es sich hingegen um Daten aus den einarmigen Studien von Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Insbesondere wird den Übertragbarkeitsüberlegungen des pU nicht gefolgt.

Darüber hinaus ergeben sich aus dem Vorgehen des pU folgende weitere Probleme:

- Im Dossier des pU fehlen für die zusätzlich zum Studienpool herangezogenen Studien (RCT PROFILE1007 und PROFILE1014) die zu ihrer Interpretation erforderlichen Darstellungen der Studien- und Patientencharakteristika wie auch Beschreibungen der Limitationen dieser bereits in anderen Verfahren bewerteten Studien (siehe dazu die Bewertungen A15-59 [6] und A16-41 [10]).
- Das Vorgehen des pU ist zudem nicht immer nachvollziehbar und konsistent, z. B. hinsichtlich der Abgrenzung zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten. Bei der Ableitung des Zusatznutzens für die vorbehandelten Patienten berücksichtigt der pU z. B. für die 12-Monats-Überlebensrate die Daten der gesamten Studienpopulation seiner einarmigen Interventionsstudie PROFILE1001, obwohl sie laut Modul 4 AB (Abschnitt 4.3.2.3.10 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen) auch separat für die vorbehandelten Patienten vorliegen. Dabei ist die 12-Monats-Überlebensrate der 7 nicht vorbehandelten Patienten höher als die 12-Monats-Überlebensrate der 46 vorbehandelten Patienten. Für andere Endpunkte wie beispielsweise die ORR zieht der pU hingegen die Daten der vorbehandelten Patienten heran.

Diese Probleme tragen zusätzlich dazu bei, dass auf Basis der vom pU vorgelegten Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Der pU begründet in Modul 4 AB (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers die Vorlage weiterer Untersuchungen. Diese Begründung beruht darauf, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT zu Crizotinib vorgelegen hätten oder durch eine systematische Literatursuche gefunden worden seien.

Der pU argumentiert, dass für Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC sehr gut fundierte Erkenntnisse aus nicht vergleichenden Studien vorlägen, auf denen auch die Zulassung durch die EMA beruhe. Er beschreibt des Weiteren, dass im Unterschied zum ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC das ROS1-positive fortgeschrittene NSCLC nochmals deutlich seltener sei, was die Durchführbarkeit einer RCT besonders schwierig und zeitaufwendig mache. Darüber hinaus seien die positiven Effekte einer Crizotinib-Behandlung bei Tumoren mit dem molekularbiologisch sehr ähnlichen ALK-Translokationen mittlerweile

sehr gut belegt und anerkannt, sodass es sehr herausfordernd sei, Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC zur Teilnahme an einer Studie zum Vergleich mit einer Standardchemotherapie zu bewegen.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Wie in Abschnitt 2.3.1 gezeigt wurde, eignen sich die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet. Es liegen weder vergleichende Daten für Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC vor, noch wird den Überlegungen des pU, Daten von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC zu übertragen, gefolgt. Zudem sind RCT auch bei seltenen Erkrankungen möglich. So lag in einer Untersuchung des IQWiG der Anteil von auf RCT-basierenden Zulassungen von 79 Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Drugs) bei 75 % [32].

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Lungenkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Crizotinib [25]. Demnach kommt Crizotinib jetzt auch für erwachsene Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) infrage. Der pU operationalisiert Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit Stadium IIIB/IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Nach dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in folgende Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1 (Angaben finden sich in Modul 3 A des Dossiers): nicht vorbehandelte Patienten. In dieser Teilpopulation hat der G-BA unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für die Gruppe der Patienten mit ECOG Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 oder 2 *oder* für die Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 2 vorgegeben (siehe Abschnitt 3.2).
- Teilpopulation 2 (Angaben finden sich in Modul 3 B des Dossiers): vorbehandelte Patienten. Diese unterteilen sich weiterhin in 2 Teilpopulationen:
 - Teilpopulation 2a: Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen. Hierbei geht der pU davon aus, dass es sich insbesondere um Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 handelt.
 - Teilpopulation 2b: Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed *nicht* infrage kommen. Hierbei geht der pU davon aus, dass es sich insbesondere um Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 handelt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass tumorspezifische Therapieoptionen, hier speziell Crizotinib zur Therapie des ROS1-positiven NSCLC, einen hohen Stellenwert in der Therapie der Patienten haben, da sie sich durch bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit auszeichnen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2016 und 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2012 des Lungenkarzinoms entnimmt der pU einem gemeinsamen Bericht des Robert

Koch-Instituts (RKI) und des Zentrums für Krebsregisterdaten [33]. Es ergeben sich 55 300 inzidente und 78 200 prävalente Patienten. Bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1 (nicht vorbehandelte Patienten) geht der pU allein von den erwarteten Fallzahlen zur Inzidenz aus. Als Ausgangswert für seine Berechnung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2 (vorbehandelte Patienten) legt der pU die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2016 sowie die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2012 (78 200 Patienten) mit der Annahme zugrunde, dass diese konstant bleibt. Die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2012 bezeichnet die Zahl der zum 31.12.2012 lebenden Personen, die innerhalb der 5 Jahre zuvor, also zwischen 2008 und 2012, eine Diagnose Lungenkarzinom aufwiesen. Hierzu addiert der pU die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2016 (55 300 Patienten), die er um 25 % bis 75 % reduziert, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass nicht alle neu diagnostizierten Patienten noch im selben Jahr eine Zweitlinienbehandlung erhalten.

Mit 8 weiteren Rechenschritten reduziert der pU diese Patientengruppen auf die jeweilige Zielpopulation. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert. Berechnungsschritt 1 bis 4 betrifft dabei die Teilpopulationen 1 und 2:

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil (82 %) aus einem Vortrag zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK) [34].

2) Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV nach UICC

Den Anteil der Patienten in Stadium IIIB bis IV (58,6 %) ermittelt der pU ebenfalls aus den Angaben zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der ADT / KoQK [34].

3) Patienten mit ROS1-positivem NSCLC

Angaben zum Anteil der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC entnimmt der pU 11 internationalen Publikationen einer eigenen Recherche (siehe Modul 3 A, S. 41 bis 45). Dabei wurden Studien eingeschlossen, in welchen ROS1-Mutationen mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs-Assays (FISH-Assays) nachgewiesen wurden. Der pU ermittelt hierdurch einen Anteil von rund 1 % bis 2 % der Patienten mit NSCLC und ROS1-positivem Genmutationsstatus und rechnet mit den minimalen und maximalen Angaben weiter.

4) Patienten mit getestetem ROS1-positivem NSCLC

Der pU geht davon aus, dass nicht alle Patienten mit ROS1-positivem NSCLC auch darauf getestet werden. Angaben hierzu gewinnt der pU aus 2 Publikationen: Den minimalen Anteil der Patienten mit NSCLC, die auf eine ROS1-Mutation getestet werden, entnimmt der pU einer deutschen Versorgungsstudie aus den Jahren 2012 bis 2014 an über 7500 Patienten [35] und nimmt unter der Annahme steigender Testraten 16 % der Patienten mit NSCLC an. Angaben zum maximalen Anteil gewinnt der pU aus einer zweiten Versorgungsstudie [36],

welche im Jahr 2015 begann und in welcher 5000 Patienten in 150 ambulanten und stationären Versorgungszentren in Deutschland eingeschlossen werden sollen. In einer Zwischenauswertung (133 Datensätze) zeigt sich eine Testrate von 30,8 % hinsichtlich ROS1. Diesen Wert nimmt der pU als Maximum an.

Die Berechnungsschritte 5 bis 6 betreffen nur Teilpopulation 2 (vorbehandelte Patienten):

5) Vorbehandelte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV nach UICC

Den Anteil der vorbehandelten Patienten mit NSCLC entnimmt der pU einer Interimsanalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom [37]. In diesem Tumorregister werden seit 2010 Patienten mit kleinzelligem und nicht kleinzelligem Lungenkarzinom aufgenommen, die in niedergelassenen hämatologischen bzw. onkologischen Schwerpunktpraxen betreut und systemisch behandelt werden. Insgesamt sind 2505 Patienten in dem Register erfasst, davon über 1200 Patienten mit NSCLC. Der pU legt seinen weiteren Berechnungen einen Anteil von 52,8 % der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV zugrunde, die entweder eine systemische Zweitlinientherapie erhalten haben oder für diese infrage kommen.

6) Vorbehandelte Patienten, die in der Vortherapie kein Crizotinib erhalten haben

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. Angaben zum Anteil der nicht mit Crizotinib vorbehandelten Patienten (34,4 %) entnimmt der pU einer Studie aus dem US-amerikanischen und kanadischen Versorgungsalltag an 212 Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC [38].

Berechnungsschritt 7 betrifft nur Teilpopulation 1 (nicht vorbehandelte Patienten):

7) Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die einen ECOG-PS 0 bis 2 aufweisen

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1 (nicht vorbehandelte Patienten) mit einem ECOG-PS 0 bis 2 entnimmt der pU die Angaben zum ECOG-PS der Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium zweier Quellen: Der minimale angenommene Anteil entstammt einer Publikation von Vardy et al. [39], in welcher von den 185 dort untersuchten Patienten 24,3 % auf ECOG-PS 0, 33,0 % auf ECOG-PS 1, 20,5 % auf ECOG-PS 2 und 18,4 % auf ECOG-PS 3 und 4 entfielen; 3,8 % wurden nicht klassifiziert. Den maximalen Anteil entnimmt der pU einer Sonderauswertung des Tumorregisters Lungenkarzinom [40] von 1029 deutschen Patienten, bei denen Angaben zum ECOG-PS vorlagen. In dieser verteilt sich der ECOG-PS der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB bis IV, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten, wie folgt: 26,1 % ECOG-PS 0, 55,5 % ECOG-PS 1, 17,2 % ECOG-PS 2, 1,1 % ECOG-PS 3 und 0,1 % ECOG-PS 4. Der pU berechnet in Teilpopulation 1 nur die Anzahl der Patienten mit einem ECOG-PS 0 bis 2 und weist die Anzahl der Patienten mit einem ECOG-PS 2 nicht gesondert aus.

Berechnungsschritt 8 betrifft nur Teilpopulation 2 (vorbehandelte Patienten):

- 8) Aufteilung der Zielpopulation in Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt bzw. nicht infrage kommt.

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2 (vorbehandelte Patienten), für die gemäß den Vorgaben des G-BA eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (Teilpopulation 2a), trifft der pU die Annahme, dass diese Patienten einen ECOG-PS 0 bis 1 und gegebenenfalls 2 aufweisen. Als Grundlage für seine Berechnung zieht der pU die Verteilung des ECOG-PS in der Sonderauswertung des Tumorregisters Lungenkarzinom [40] heran, der in Berechnungsschritt 7 zur Abschätzung des maximalen Anteils verwendet wurde. Zur Verteilung der Patienten mit ECOG-PS 2 gibt der pU an, dass es bisher an Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag zum Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2 fehlt, für die eine Chemotherapie infrage kommt. Auf Grundlage des Beschlusses des G-BA zu Crizotinib aus dem Jahr 2013 [41] geht der pU von 42 % der Patienten, für die eine Chemotherapie infrage kommt, als Untergrenze aus und behält die Angabe aus der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2012 als Obergrenze bei (90 % der Patienten) [42].

Der ermittelten Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2a fügt der pU noch den Anteil der Patienten hinzu, die trotz eines ECOG-PS > 2 mit Crizotinib behandelt werden. Angaben zu diesem Patientenanteil (1,4 %) gewinnt der pU aus einer Sonderauswertung der Studie zum US-amerikanischen und kanadischen Versorgungsalltag an 212 Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC [38].

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2 (vorbehandelte Patienten), für die gemäß den Vorgaben des G-BA eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Teilpopulation 2b), trifft der pU die Annahme, dass diese Patienten einen ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 aufweisen.

Insgesamt errechnet der pU unter der Annahme eines GKV-Anteils von 86,5 % für Teilpopulation 1 31 bis 141 Patienten und für Teilpopulation 2 11 bis 56 Patienten. Davon kommt für 10 bis 55 Patienten eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage und für 1 Patient kommt eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen 1 und 2 sind in der Gesamtschau zwar verständlich und rechnerisch nachvollziehbar; allerdings führen einige Berechnungsschritte zu einer zu starken Einschränkung der jeweiligen Zielpopulation:

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1 stellen eine Unterschätzung dar, obwohl die meisten Berechnungsschritte zur Ableitung der Zielpopulation inklusive dem vom pU angenommenen Anteil der Patienten mit einem positiven ROS1-Mutationsstatus (Berechnungsschritt 3) plausibel sind. Nicht nachvollziehbar ist die nachfolgende

Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten mit getestetem ROS1-Mutationsstatus (Berechnungsschritt 4). Grundsätzlich kommen alle Patienten mit positivem ROS1-Mutationsstatus für eine Behandlung mit Crizotinib infrage. Weiterhin berechnet der pU hier die Anzahl der Patienten mit einem ECOG-PS 0 bis 2 und weist die Anzahl der Patienten mit einem ECOG-PS 2 nicht gesondert aus. Den eigenen Berechnungen werden die Angaben in Modul 3 des Dossiers zugrunde gelegt mit Ausnahme von Berechnungsschritt 4. Es ergeben sich 185 bis 455 nicht vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2, davon weisen 32 bis 96 Patienten einen ECOG-PS von 2 auf.

Bei den Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2 führen folgende Berechnungsschritte zu einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation und damit zu einer Unterschätzung:

Der pU addiert zwar die Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz und die Inzidenz des aktuellen Jahres, reduziert aber die Inzidenz um 25 % bis 75 % um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass Patienten gegebenenfalls im selben Jahr der Diagnose keine Zweitlinientherapie mehr erhalten. Dieser Ansatz ist grundsätzlich nachvollziehbar, da die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig ist. Allerdings fehlt es an Evidenz zum Zeitpunkt von NSCLC-Diagnosen innerhalb eines Jahres und zum zeitlichen Abstand zwischen Erst- und Zweitlinientherapie bei Patienten im Stadium IIIB bis IV. Für die vom pU vorgenommene Reduktion der Inzidenz fehlen Belege. Die Addition der 5-Jahres-Prävalenz und der gesamten Inzidenz des aktuellen Jahres ist somit weiterhin als absolute Obergrenze zu betrachten.

Der vom pU angenommene Anteil der Patienten mit einem positiven ROS1-Mutationsstatus (Berechnungsschritt 3) erscheint wie bereits oben dargestellt plausibel. Nicht nachvollziehbar ist allerdings auch hier die nachfolgende Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten mit getestetem ROS1-Mutationsstatus (Berechnungsschritt 4). Grundsätzlich kommen alle Patienten mit positivem ROS1-Mutationsstatus für eine Behandlung mit Crizotinib infrage.

Bei Berechnung des Anteils der vorbehandelten Patienten (Berechnungsschritt 5) geht der pU davon aus, dass 52,8 % der Patienten entweder eine systemische Zweitlinientherapie erhalten haben oder für diese infrage kommen. Bei diesem Wert liegt wahrscheinlich eine Überschätzung vor, weil sich die Anteilsberechnung des pU auf alle Patienten bezieht, die eine Erstlinienbehandlung erhalten haben [37]. Hierbei geht der pU von 100 % der diagnostizierten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC aus. Bei dieser Annahme ist von einer Überschätzung auszugehen.

Ebenfalls mit Unsicherheit behaftet ist die Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die noch nicht mit Crizotinib behandelt worden sind (Berechnungsschritt 6). Die Übertragbarkeit der dem Berechnungsschritt zugrunde gelegten Quelle auf die deutsche Versorgungssituation und insbesondere auf die Patienten mit ROS1-positiver Mutation ist fraglich.

Die angenommenen Anteile der Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine Chemotherapie infrage kommen, sind nicht nachvollziehbar (siehe Berechnungsschritt 8). Die Untergrenze basiert auf der Zulassungsstudie. Hier ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich. Für die angenommene Obergrenze fehlt nach wie vor ein Beleg [8].

Der zusätzlichen Berücksichtigung von Patienten, die trotz eines ECOG-PS > 2 eine Behandlung mit Crizotinib erhalten haben (siehe Berechnungsschritt 8), kann nicht gefolgt werden. Der pU nimmt in Berechnungsschritt 8 an, dass nur Patienten mit ECOG-PS ≤ 2 für eine Behandlung mit Crizotinib infrage kommen. Laut der Fachinformation von Crizotinib [25] kommen aber alle Patienten unabhängig vom ECOG-PS für eine Behandlung infrage. Die Aufteilung der Patienten nach ECOG-PS erfolgt nur vor dem Hintergrund der Festlegung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher erübrigt sich dieser Rechenschritt des pU.

Die vom pU berechnete Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2 stellt insgesamt eine Unterschätzung dar. Den eigenen Berechnungen werden die Angaben in Modul 3B des Dossiers zugrunde gelegt. Abweichungen zu den Berechnungen des pU ergeben sich in folgenden Punkten: Als Untergrenze für die Grundgesamtheit wird die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms angesetzt [33], es erfolgt keine Reduktion der Inzidenz, Berechnungsschritte 4, 6 und ein Teil von Berechnungsschritt 8 (Anteil der Patienten, die trotz eines ECOG-PS > 2 mit Crizotinib behandelt werden) entfallen aus oben genannten Gründen. Die vom pU vorgelegte Evidenz zur Verteilung [40] bezüglich des ECOG-PS beruht auf einer größeren Stichprobe von deutschen Patienten im Vergleich zu vorherigem Dossier zu Crizotinib [42] und wird daher für die eigene Berechnung herangezogen. Es ergeben sich 172 bis 586 GKV-Patienten in Teilpopulation 2. Dies stellt vermutlich eine Überschätzung dar, da den Berechnungen der vom pU angesetzte Anteil von 52,8 % der vorbehandelten Patienten zugrunde liegt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nicht alle diagnostizierten Patienten mit ROS1-positivem NSCLC eine Erstlinientherapie erhalten. Aufgrund unzureichender Evidenz zum Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine Behandlung mit Chemotherapie infrage kommen, wird angenommen, dass minimal kein Patient mit ECOG-PS 2 für eine Chemotherapie infrage kommt und maximal alle Patienten. Demnach ist eine Behandlung mit einer Chemotherapie bei 140 bis 579 Patienten angezeigt und entsprechend bei 2 bis 108 Patienten nicht angezeigt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht aufgrund steigender Prävalenz bei Frauen und gleichzeitig abnehmender Prävalenz bei Männern von keiner Veränderung der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren aus. Der pU vermutet höchstens eine leichte Zunahme der prävalenten Fälle aufgrund des demografischen Wandels.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die verschiedenen Teilpopulationen der erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- nicht vorbehandelte Patienten (Teilpopulation 1, Angaben finden sich in Modul 3 A des Dossiers)
 - Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
 - oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [43])
 - Patienten mit ECOG-PS 2; alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung:
 - Monotherapie mit Gemcitabin
 - oder
 - Monotherapie mit Vinorelbin
- vorbehandelte Patienten (Teilpopulation 2, Angaben finden sich in Modul 3 B des Dossiers)
 - Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:
 - Docetaxel
 - oder
 - Pemetrexed
 - Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:
 - Best supportive Care

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. Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [25,44-49]. Für Crizotinib setzt der pU eine kontinuierliche Therapie an. Bei der Monotherapie mit Gemcitabin geht der pU von 3 Behandlungstagen pro 28-tägigem Zyklus aus und bei der Monotherapie mit Vinorelbin von einer wöchentlichen Gabe. Bei den Kombinationstherapien sowie bei den Monotherapien mit Docetaxel oder Pemetrexed geht der pU von einer Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen aus.

Laut Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [43]. Der pU legt auch für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für die Kombinationstherapien sowie für die Monotherapien entsprechen den Fachinformationen [25,44-49] und für Carboplatin der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [43].

Der Verbrauch der parenteral zu verabreichenden Wirkstoffe richtet sich nach der Körperoberfläche, die der pU anhand der Dubois-Formel und den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [50]. Dieses Vorgehen ist plausibel.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2016 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Für die Kostenberechnung von Cisplatin kombiniert der pU Arzneimittelpackungen verschiedener Hersteller. Für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe von Gemcitabin wählt der pU eine Flasche mit 2000 mg. Dies führt zu einer Überschätzung der Arzneimittelkosten pro Jahr, da die Verwendung von 2 Flaschen mit je 1000 mg wirtschaftlicher ist. Für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe von Carboplatin setzt er 2 Packungen mit 450 mg sowie eine Packung mit 50 mg an. Diese Kombination ist wirtschaftlich.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [25,44-49,51].

Bei der Monotherapie von Docetaxel berechnet der pU Kosten für eine Prämedikation mit Dexamethason, die laut Fachinformation nicht zwingend erforderlich ist. Bei der Prämedikation von Pemetrexed bzw. von Paclitaxel mit Dexamethason berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt. Zusätzlich setzt er bei Paclitaxel nicht die erforderliche 2-malige orale Gabe von Dexamethason an, sondern nur eine 1-malige. Für die Hydrierung bei Cisplatin berechnet der pU Kosten für 6,7 l/Tag isotonische Kochsalzlösung.

Es können bei allen Therapien zusätzliche Ziffern gemäß dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden, beispielsweise Blutbild, Leber- oder Nierenfunktion, die der pU nicht berücksichtigt. Auch können bei den Infusionstherapien entsprechende EBM-Positionen für eine zytostatische Infusionstherapie berücksichtigt werden.

Die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe gibt der pU korrekt an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sind für alle Therapien bis auf Gemcitabin (sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie) in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten für Gemcitabin sind überschätzt.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Der pU gibt Kosten für die Versorgung von Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem NSCLC mit Best supportive Care in Höhe von 10 098,00 € bis 50 882,00 € an. Diese Kosten stammen aus einem von ihm in Auftrag gegebenen Gutachten [52]. Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 10.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU reduziert sich die Anzahl der Patienten in Teilpopulation 1 (erwachsene Patienten ohne Vorbehandlung) zum einen durch den hohen Stellenwert von platinhaltigen Kombinationschemotherapien in der Versorgung dieser Patienten und zum anderen durch einen Anteil der Patienten, der vor Beginn der Erstlinientherapie nicht auf den ROS1-Status getestet wird.

Laut pU reduziert sich die Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2 (erwachsenen Patienten mit Vorbehandlung) ebenfalls.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in den Teilpopulationen 1 (nicht vorbehandelte Patienten) und 2 (vorbehandelte Patienten) sind unterschätzt. Für die Teilpopulation 1 berechnet der pU außerdem nur die Anzahl der Patienten mit einem ECOG-PS 0 bis 2 und weist die Anzahl der Patienten mit einem ECOG-PS 2 nicht gesondert aus. Den eigenen Berechnungen werden die Angaben in Modul 3 des Dossiers zugrunde gelegt. Es ergeben sich 185 bis 455 nicht vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2, davon weisen 32 bis 96 Patienten einen ECOG-PS von 2 auf.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in Teilpopulation 2 (vorbehandelte Patienten) stellen ebenfalls eine Unterschätzung dar, da die Zielpopulation durch mehrere Berechnungsschritte zu stark eingeschränkt wird. Diese Einschränkung erfolgt insbesondere durch die Annahme einer reduzierten Inzidenz des Lungenkarzinoms, die Beschränkung auf Patienten mit getestetem ROS1-Mutationsstatus sowie die Beschränkung auf Patienten ohne Vortherapie mit Crizotinib. Eigene Berechnungen der Zielpopulation basieren auf den Angaben des pU in Modul 3B des Dossiers. Ohne die vom pU vorgenommenen Einschränkungen ergeben sich 172 bis 586 GKV-Patienten in Teilpopulation 2. Aufgrund unzureichender Evidenz zum Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine Behandlung mit Chemotherapie infrage kommen, wird angenommen, dass minimal kein Patient mit ECOG-PS 2 für eine Chemotherapie infrage kommt oder maximal alle Patienten. Demnach ist eine Behandlung mit einer Chemotherapie bei 140 bis 579 Patienten der Teilpopulation 2 angezeigt und entsprechend bei 2 bis 108 Patienten nicht angezeigt.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sind für alle Therapien bis auf Gemcitabin (sowohl in der Mono- als auch in einer Kombinationstherapie) in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten für Gemcitabin sind überschätzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf folgende Indikation von Crizotinib:

Crizotinib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Crizotinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC			
1	Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2 Patienten mit ECOG-Performance-Status 2	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^c (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Vorbehandelte Patienten^b mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC			
2a	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2b	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV (Stadieneinteilung nach IASL, UICC) befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASL: International Association for the Study of Lung Cancer, NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; UICC: Union for International Cancer Control			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Crizotinib	nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC (ECOG-PS 0, 1 oder 2) (Teilpopulation 1) ^b davon:	31 bis 141	Die vom pU berechnete Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen auf Grundlage der Angaben im Modul 3A ohne die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Patienten mit getestetem ROS1-Mutationsstatus ergeben 185 bis 455 GKV-Patienten.
	Patienten mit ECOG-PS 2	keine Angabe des pU	Den eigenen Berechnungen werden die Angaben in Modul 3A des Dossiers zugrunde gelegt. Es ergeben sich 32 bis 96 nicht vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-PS 2.
	vorbehandelten, erwachsene Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC (Teilpopulation 2) ^b davon:	11 bis 56	Die vom pU berechnete Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, da die Zielpopulation durch mehrere Berechnungsschritte zu stark eingeschränkt wird. Eigene Berechnungen auf Grundlage der Angaben im Modul 3B ohne die vom pU vorgenommenen Einschränkungen ergeben 172 bis 586 GKV-Patienten in Teilpopulation 2. Davon ist eine Behandlung mit einer Chemotherapie bei 140 bis 579 Patienten der
	Patienten für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (Teilpopulation 2a)	10 bis 55	Teilpopulation 2 angezeigt und entsprechend bei 2 bis 108 Patienten nicht angezeigt. Bei der Aufteilung nach dem ECOG-PS der Patienten wird aufgrund unzureichender Evidenz angenommen, dass minimal kein Patient mit ECOG-PS 2 für eine Chemotherapie infrage kommt oder maximal alle Patienten.
	Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Teilpopulation 2b)	1	
a: Angabe des pU b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV (Stadieneinteilung nach IASL, UICC) befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Crizotinib	erwachsene Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC	74 043,90	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Cisplatin +	nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC (ECOG-PS 0, 1 oder 2)		Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sind für alle Therapien bis auf Gemcitabin (sowohl in der Mono- als auch in einer Kombinationstherapie) in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten für Gemcitabin sind überschätzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pemetrexed		76 268,50 ^b	
Docetaxel		28 060,71 ^b	
Paclitaxel		29 060,99 ^b	
Vinorelbin		11 769,10 bis 12 944,82 ^b	
Gemcitabin		17 221,17 bis 17 737,46 ^b	
Carboplatin +			
Pemetrexed		82 281,24 ^b	
Docetaxel		34 077,53 ^b	
Paclitaxel		34 820,60 ^b	
Vinorelbin		17 528,71 bis 18 705,43 ^b	
Gemcitabin		23 237,99 ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Vinorelbin	nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC (ECOG-PS 2)	11 355,24 bis 13 153,40 ^b	Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sind für alle Therapien bis auf Gemcitabin (sowohl in der Mono- als auch in einer Kombinationstherapie) in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten für Gemcitabin sind überschätzt. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Gemcitabin		12 588,81 ^b	
Docetaxel	vorbehandelte, erwachsene Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	24 097,33 ^b	
Pemetrexed		72 177,03 ^b	
Best supportive Care	vorbehandelte, erwachsene Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	10 098,00 bis 50 882,00	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den AM-Kosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

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

Anforderungen an die Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Dosierung

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

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

Als wichtige identifizierte Risiken wurden darin beschrieben: Hepatotoxizität, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, QTc-Intervall Verlängerung, Bradykardie, Sehstörung, Nierenzyste, Ödem, Leukopenie, Neuropathie, gastrointestinale Perforation, und Herzinsuffizienz. Als wichtige potentielle Risiken werden Reproduktionstoxizität (einschließlich schwangere und stillende Frauen), Photosensibilität und malignes Melanom beschrieben. Als wichtige Sicherheitsaspekte, zu denen Informationen fehlen,

werden benannt: Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, Kinder und Jugendliche, Interaktion mit starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren, Substrate mit geringer therapeutischer Breite oder P-Glykoprotein Substrat und Patienten in Langzeitbehandlung.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 17.10.2016 [Zugriff: 19.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1272/VerfO_2016-03-17_iK-2016-09-23.pdf.
3. OxOnc Development. Phase II safety and efficacy study of crizotinib in East Asian patients with ROS1 positive, ALK negative advanced NSCLC: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2016 [Zugriff: 22.08.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01945021>.
4. OxOnc Development. Phase II safety and efficacy study of crizotinib in East Asian patients with ROS1 positive, ALK negative advanced NSCLC: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.07.2016 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01945021>.
5. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; 371(21): 1963-1971.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-59 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 378). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib: Addendum zum Auftrag A15-59; Auftrag A16-26 [online]. 27.05.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 396). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-15 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 151). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib): Auftrag A13-13 [online]. 15.04.2013 [Zugriff: 03.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 162). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (NSCLC): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-41 [online]. 27.09.2016 [Zugriff: 22.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 440). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-41_Crizotinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(8): 863-870.
12. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist* 2013; 18(7): 865-875.
13. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18(3): 378-381.
14. Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2364-2370.
15. Song Z, Su H, Zhang Y. Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. *Cancer Med* 2016; 5(10): 2688-2693.
16. Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, Morales-Espinosa D, Viteri S et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget* 2015; 6(12): 10577-10585.
17. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, Chang YL, Shih JY, Liu YN et al. Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ROS1 fusion in comparison with other driver mutations in East Asian populations. *J Thorac Oncol* 2014; 9(8): 1171-1179.
18. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, Chang YL, Yu CJ, Yang JC et al. Efficacy of pemetrexed-based chemotherapy in patients with ROS1 fusion-positive lung adenocarcinoma compared with in patients harboring other driver mutations in East Asian populations. *J Thorac Oncol* 2016; 11(7): 1140-1152.
19. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 1011-1019.
20. Pfizer. Phase 1 safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of PF-02341066, a c-Met/HGFR selective tyrosine kinase inhibitor, administered orally to patients with advanced cancer: study A8081001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
21. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen; Modul 4A: medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 07.11.2012 [Zugriff: 26.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-167/2012-11-07_Modul4A_Crizotinib.pdf.

22. Mazières J, Zalcman G, Crino L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33(9): 992-999.
23. European Medicines Agency. Xalkori: European public assessment report [online]. 21.07.2016 [Zugriff: 01.12.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/002489/WC500213275.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002489/WC500213275.pdf).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
25. Pfizer. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2016 [Zugriff: 17.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-2394.
27. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167-2177.
28. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 18.12.2015 [Zugriff: 16.11.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18 Modul4A Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf).
29. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 27.06.2016 [Zugriff: 16.11.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27 Modul4A Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27_Modul4A_Crizotinib.pdf).
30. Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1303-1311.
31. Chiari R, Buttitta F, Iacono D, Bennati C, Metro G, Di Lorito A et al. Dramatic response to crizotinib in ROS1 fluorescent in situ hybridization- and immunohistochemistry-positive lung adenocarcinoma: a case series. *Clin Lung Cancer* 2014; 15(6): 470-474.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen: Rapid Report; Auftrag MB13-01 [online]. 05.09.2014 [Zugriff: 14.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 241). URL: https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf.
33. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=6B50A93CEFB991938A1D9E36A1A86E6A.2_cid372?_blob=publicationFile.
34. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 31. Deutscher Krebskongress; 19.-22.02.2014; Berlin, Deutschland. [Zugriff: 18.11.2015]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
35. Ostermann H, Ukena D, Radke S. Werden Leitlinienempfehlungen umgesetzt? Ergebnisse von bundesweiten Erhebungen zum EGFR-Mutationstest bei Patienten mit NSCLC in Deutschland. Journal Onkologie 2015; 15(3): 184-190.
36. Griesinger F. Clinical research platform into molecular testing, treatment and outcome of non-small cell lung carcinoma patients (CRISP): a prospective German registry in stage IV NSCLC AIO-TRK-0315 [online]. In: ASCO Annual Meeting; 03.-07.06.2016; Chicago, USA. URL: <http://meetinglibrary.asco.org/content/123938?media=vm&poster=1>.
37. iOmedico. Tumorregister Lungenkarzinom ECOG-Performance Status und Anteil 2nd-line Behandlungen von Patienten mit NSCLC und Tumorstadium IIIb und IV. 2014.
38. Davis KL, Kaye JA, Iyer S. Response rate and outcomes in crizotinib treated advanced ALK-positive NSCLC patients [Poster]. 16th World Conference on Lung Cancer; 06.-09.09.2015; Denver, USA.
39. 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.
40. iOmedico. Tumorregister Lungenkarzinom Sonderauswertung (Datenstand 31.01.2015). 2015.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Crizotinib [online]. 05.12.2013 [Zugriff: 10.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2589/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_ZD.pdf.

42. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A. 2012.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL; Anlage VI: off-label-use, Teil A Ziffer III; carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC); Kombinationstherapie. 2016.
44. Fresenius Kabi. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Teva. Docetaxel Teva 80 mg; Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Teva. Vinorelbin Teva 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Hospira. Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Lilly. Alimta 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 21.11.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
51. Sun Pharmaceuticals Germany. Carboplatin Sun 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Lipp R. Ausarbeitungen zum Transfer von Studiendaten zu Kosten im Segment "Best Supportive Care" beim NSCLC in das deutsche Gesundheitssystem und zu Kalkulationen dieser BSC-Leistungen im Rahmen von real-world-Daten onkologischer Vertragsarztpraxen aus den Jahren 2012 bis 2014. 2015.
53. Bennati C, Chiari R, Marcomigni L, Minotti V, Giulio M, Scafati C et al. ROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma: a retrospective cohort study. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 6): vi73-vi89.
54. OxOnc Development. Phase 2, open-label, single-arm study of the efficacy and safety of crizotinib in East Asian patients with advanced ALK-negative non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a translocation or inversion involving the c-ros oncogene (ROS1) locus: study OO12-01; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
55. Unicancer. Phase 2 study assessing efficacy and safety of crizotinib in patients harboring an alteration on ALK, MET or ROS1 (AcSé): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.02.2016 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034981>.

56. Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, Perol M, Mazières J, Barlesi F et al. Crizotinib in patients with ROS1 NSCLC: preliminary results of the AcSé trial. J Thorac Oncol 2015; 10(9 Suppl 2): S374.

57. Oz B, Batur S, Eralp Y, Hasturk S, Yumuk F, Yildiz O et al. Clinicopathological data's of advanced NSCLC patients with ROS1 gene rearrangement and of clinical responses to crizotinib in Turkey. J Thorac Oncol 2015; 10(9 Suppl 2): S695.

Anhang A – Studien, Interventions- und Patientencharakteristika der vom pU vorgelegten 8 einarmigen Studien

Tabelle 11: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PROFILE1001 ^b [5,20]	ja	ja	nein
Bennati 2015 [53]	nein	k. A.	ja
Chiari 2014 [31]	nein	nein	ja
OO12-01 (Goto 2016) ^c [3,4,54]	nein	ja	ja
Mazières 2015 [22]	nein ^d	nein ^e	ja
Moro-Sibilot 2015 [55,56]	nein ^d	k. A. ^e	ja
Oz 2015 [57]	nein	k. A.	ja
Scheffler 2015 [16]	nein ^d	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b: vom pU in Modul 4 AB als „A8081001“ bezeichnet c: im Weiteren dem pU folgend als „Goto 2016“ bezeichnet d: Studie wurde von der EMA als unterstützende Studie bei der Erteilung der Zulassungserweiterung berücksichtigt e: Studie wurde vom pU unterstützt EMA: European Medicines Agency; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PROFILE1001 (ROS1-positive Kohorte)	offen, einarmig	erwachsene Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC	Crizotinib (N = 53)	Screening: 14 Tage Behandlung: bis zum Tumorprogress, klinischer Verschlechterung, Tod, nicht akzeptable Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	8 Zentren in Australien, Südkorea und USA 10/2010–laufend (Datenschnitt: 30.11.2014)	primär: k. A. sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UE
Bennati 2015 ^b	retrospektiv, Kohorten-Studie	erwachsene Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge	Crizotinib (N = 11)	k. A.	Italien k. A.	Gesamtüberleben
Chiari 2014	Fallserie	erwachsene Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge	Crizotinib (N = 8)	k. A.	4 Zentren in Italien k. A.	Gesamtüberleben, Morbidität

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Goto 2016	offen, einarmig	erwachsene Patienten mit einem ROS1-positiven und ALK-negativen fortgeschrittenen NSCLC	Crizotinib (N = 129)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zum Tumorprogress, Tod, nicht akzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	37 Zentren in China, Japan, Südkorea und Taiwan 09/2013–laufend (Datenschnitt: 30.07.2015)	primär: ORR sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
Mazières 2015	retrospektiv, Kohortenstudie	erwachsene Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC	Crizotinib (N = 31)	Behandlung: mind. 2 Wochen Beobachtung: k. A.	16 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande Polen und Schweiz k. A.	Morbidität, UE ^c
Moro-Sibilot 2015	offen, einarmig	erwachsene Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, für die keine andere Behandlung oder eine Teilnahme in einer anderen klinischen Studie infrage kam	Crizotinib (N = 39)	Behandlung: bis zum Tumorprogress, nicht akzeptable Toxizität, Verfassung, die Weiterbehandlung entgegensteht oder Patientenwunsch Beobachtung: k. A.	28 Zentren in Frankreich 08/2013–laufend	primär: objektives Ansprechen nach 2 Monaten sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<i>Oz 2015^b</i>	<i>offen, einarmig</i>	<i>erwachsene Patienten mit einem ROS1-positiven und sowohl ALK- als auch EGFR-negativen fortgeschrittenen NSCLC</i>	<i>Crizotinib (N = 5)</i>	<i>k. A.</i>	<i>Türkei 01/2014–k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Scheffler 2015	retrospektive Analyse einer Teilpopulation in einer offenen, einarmigen Studie	erwachsene Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge	Crizotinib (N = 5)	keine Angaben für den retrospektiven Teil der Studie	20 Zentren in Deutschland, Spanien und Schweiz 08/2012–laufend	primär: ORR sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Die Angaben umfassen alle Endpunkte, die in den jeweiligen Studien erhoben wurden, ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. b: <i>Kursiv</i> gesetzte Angaben stammen aus Abstracts oder Postern. c: Nur Ereignisse mit CTCAE Grad 4 oder 5 ALK: anaplastische Lymphomkinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: objektive Ansprechrare; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
PROFILE1001	Crizotinib 250 mg 2-mal/Tag oral 2 Dosisreduktionen waren erlaubt: auf 200 mg 2-mal/Tag und 250 mg 1-mal/Tag	▪ Vorbehandlung ▫ keine Anforderungen ▪ Begleitbehandlung ▫ unterstützende Behandlung (z. B. Antiemetika, Analgetika, hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Megestrolacetat) ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung ▫ andere Krebsmedikation als die Studienmedikation ▫ starke CYP3A-Inhibitoren^a (z. B. Atazanavir, Clarithromycin, Ritonavir, Grapefruit, Grapefruitsaft) oder Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampin und Johanniskraut)
Bennati 2015 ^b	Crizotinib und Pemetrexed (Reihenfolge unklar) Dosierung: k. A.	k. A.
Chiari 2014	Crizotinib Dosierung: k. A.	k. A.
Goto 2016	Crizotinib 250 mg 2-mal/Tag oral 2 Dosisreduktionen waren erlaubt: auf 200 mg 2-mal/Tag und 250 mg 1-mal/Tag	▪ Vorbehandlung ▫ nicht vorbehandelt oder bis zu 3 systemische Therapielinien ▪ Begleitbehandlung ▫ unterstützende Behandlung (z. B. Antiemetika, Analgetika, hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Megestrolacetat) ▫ Entzündungshemmer, Hormonsubstitutionstherapie, Bisphosphonate für Knochenmetastasen, niedrig dosiertes Paracetamol ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung ▫ andere Krebsmedikation als die Studienmedikation einschließlich traditionelle chinesische Medikamente nach SFDA-Liste ▫ CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Clarithromycin, Ritonavir, Grapefruit, Grapefruitsaft) oder Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampin und Johanniskraut) ▫ CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite
Mazières 2015	Crizotinib 250 mg 2-mal/Tag	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
Moro-Sibilot 2015	Crizotinib 250 mg 2-mal/Tag	▪ Vorbehandlung ▫ keine Anforderungen. ▪ Begleitbehandlung ▫ k. A. ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung ▫ CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren ▫ CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite
<i>Oz 2015^b</i>	<i>Crizotinib 250 mg 2-mal/Tag oral</i>	<i>k. A.</i>
Scheffler 2015	Crizotinib Dosierung: k. A.	k. A. für den retrospektiven Teil der Studie
a: Die topische Anwendung dieser Wirkstoffe war erlaubt. b: <i>Kursiv</i> gesetzte Angaben stammen aus Abstracts oder Postern. CYP: Cytochrom P450; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; SFDA: China State Food and Drug Administration		

Tabelle 14: Geplante Dauer der Nachbeobachtung in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
PROFILE1001	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 3 Monate bis mindestens 1 Jahr nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation
Morbidität ^a gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation nicht erhoben
Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation
Bennati 2015^b	<i>nicht zutreffend, da retrospektive Erhebung</i>
Chiari 2014	nicht zutreffend, da retrospektive Erhebung
Goto 2016	
Mortalität Gesamtmortalität	nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation alle 2 Monate bis zum Tod oder 18 Monate nach Einschluss des letzten Patienten
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)	solange unter Behandlung bis zur Progression gemäß dem unabhängigen radiologischen Review und der Visite zum Behandlungsende
gesundheitsbezogene Lebensqualität Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)	solange unter Behandlung bis zur Progression gemäß dem unabhängigen radiologischen Review und der Visite zum Behandlungsende
Nebenwirkungen	SUE bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation, alle anderen UE bis zur letzten Visite oder bis zum Beginn einer anderen Krebstherapie
Mazières 2015	nicht zutreffend, da retrospektive Erhebung
Moro-Sibilot 2015	
Mortalität Gesamtmortalität	k. A.
Morbidität ^a gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A. nicht erhoben
Nebenwirkungen	k. A.
Oz 2015^b	k. A.
Scheffler 2015	k. A. für den retrospektiven Teil der Studie
a: Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung b: <i>Kursiv</i> gesetzte Angaben stammen aus Abstracts oder Postern. EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	PROFILE1001	Bennati 2015	Chiari 2014	Goto 2016	Mazières 2015	Moro-Sibilot 2015	Oz 2015	Scheffler 2015
Charakteristika Kategorie	N = 53	N = 11	N = 8	N = 127 ^a	N = 31	N = 37 ^a	N = 5	N = 5
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	55 [25; 81]	56 [40; 70] ^b	45 [37; 71] ^b	52 [23; 80]	51 [34; 78] ^b	62 [33; 81]	39 [k. A.]	55 [50; 69]
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	82 / 18	100 / 0	57 / 43	65 / 35	70 / 30	80 / 20	80 / 20
Ethnie, %								
weiß	57 ^c	k. A.	100	0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^d
asiatisch	40 ^c	k. A.	0	100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
andere	4 ^c	k. A.	0	0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ECOG-PS, n (%)								
0–1	52 (98,1) ^e	k. A.	k. A.	127 (100) ^e	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
2	1 (1,9)	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Raucherstatus, n (%)								
Nieraucher	40 (75,5)	8 (72,7)	6 (75,0)	91 (71,7)	22 (71)	26 (70) ^f	3 (60)	5 (100)
frühere / aktuelle Raucher	13 (24,5)	3 (27,3) ^e	2 (25,0)	36 (28,3)	9 (29) ^e	11 (30)	2 (40,0)	0 (0)
Zeit seit der histopathologischen Diagnose [Monate], Median [Min; Max]	13,9 [0; 134,4] ^g	k. A.	k. A.	8,0 [0; 218,8]	k. A.	15 [1; 123]	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Studie	PROFILE1001	Bennati 2015	Chiari 2014	Goto 2016	Mazières 2015	Moro-Sibilot 2015	Oz 2015	Scheffler 2015
Charakteristika Kategorie	N = 53	N = 11	N = 8	N = 127 ^a	N = 31	N = 37 ^a	N = 5	N = 5
Tumorstadium zum Studienbeginn, n (%)								
I	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	0 (0) ^h
II	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	0 (0) ^h
III	2 (3,8)	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	0 (0) ^h
IIIa	1 (1,9)	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	0 (0) ^h
IIIb	1 (1,9)	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	0 (0) ^h
IV	48 (90,6)	10 (90,9 ^e)	8 (100)	k. A.	31 (100)	k. A.	k. A.	5 (100) ^h
unbekannt	1 (1,9)	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	0 (0) ^h
Histologie, n (%)								
Adenokarzinom	51 (96,2)	k. A.	8 (100)	124 (97,6)	31 (100)	k. A.	5 (100)	5 (100)
andere	2 (3,8) ^e	k. A.	0 (0)	3 (2,4) ^e	0 (0)	k. A. ⁱ	0 (0)	k. A.
Anzahl systemischer Vorbehandlungen, n (%)								
0	7 (13,2)	0 (0)	0 (0)	24 (18,9)	1 (3,2) ^e	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	20 (37,7)	9 (81,8)	k. A.	53 (41,7)	9 (29,0) ^e	10 (27)	k. A.	1 (20)
2	13 (24,5)	0 (0)	k. A.	30 (23,6)	5 (16,1) ^e	10 (27)	k. A.	0 (0)
≥ 3	13 (24,5) ^e	2 (18,2)	k. A.	20 (15,8)	16 (51,6) ^e	15 (41)	k. A.	4 (80)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	k. A.	0 (0)	0 (0)	2 (5) ^e	k. A.	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	28 (52,8)	1 (9,0) ^e	2 (25,0)	47 (37,0)	13 (41,9) ^e	13 (35,1) ^e	0 (0)	1 (20)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	n. z. ^j	n. z. ^j	24 (18,9)	n. z. ^j	k. A.	k. A.	n. z. ^j

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

kursiv: die Informationen stammen aus Abstract oder Poster

a: Anzahl behandelter Patienten

b: Alter bei der Diagnosestellung

c: Rundungsbedingt kann die Summe der Angaben von 100 % abweichen.

d: In der Publikation zur Studie [16] wird nur angegeben, dass diese Auswertung in kaukasischen Patienten durchgeführt wurde.

e: eigene Berechnung

f: als „Nichtraucher“ bezeichnet, keine Unterscheidung zwischen Nieraucher und frühere Raucher

g: eigene Berechnung, Umrechnung von Angabe in Jahren

h: Stadium bei der Erstdiagnose

i: Angabe in der Quelle: nicht-Plattenepithelkarzinom: 93 %

j: nicht zutreffend, da keine prospektive Studie

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group–Performance-Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC im Crizotinib-Arm / in der Kohorte; ROS1: C-ros Oncogene 1; n. z.: nicht zutreffend; w: weiblich

Tabelle 16: Angaben zum Studienverlauf in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Crizotinib
Endpunktkategorie	
PROFILE1001	N = 53
Behandlungsdauer [Monate]	
Median [Min; Max]	19,7 [0,5; 48,9]
Mittelwert (SD)	19,0 (12,6)
Beobachtungsdauer [Monate]	
Gesamtüberleben	
Median [95 %-KI]	25,4 [22,5; 28,5]
Mittelwert (SD)	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.
Bennati 2015	N = 11
Behandlungsdauer	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.
Chiari 2014	N = 8
Behandlungsdauer [Monate]	
Median [Min; Max]	9,0 [5,0; 18,0]
Mittelwert (SD)	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.
Goto 2016	N = 129
Behandlungsdauer [Monate]	
Median [Min; Max]	7,8 [0,1; 21,6] ^a
Mittelwert (SD)	7,8 ^a
Beobachtungsdauer [Monate]	
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.
Mazières 2015	N = 31
Behandlungsdauer [Monate]	
Median [Min; Max]	5,7 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.
Moro-Sibilot 2015	N = 39
Behandlungsdauer [Monate]	
Median [Min; Max]	14,7 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]	
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Angaben zum Studienverlauf in den vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Studie	Crizotinib
Endpunktkategorie	
Oz 2015	<i>N</i> = 5
<i>Behandlungsdauer [Monate]</i>	
<i>Median [Min; Max]</i>	<i>k. A. [k. A.; k. A.]</i>
<i>Beobachtungsdauer [Monate]</i>	
<i>Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen</i>	<i>k. A.</i>
Scheffler 2015	<i>N</i> = 5
Behandlungsdauer [Monate]	<i>k. A.</i>
Beobachtungsdauer [Monate]	
Gesamtüberleben	
Median [95 %-KI]	<i>k. A.</i>
Mittelwert (SD)	<i>k. A.</i>
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	<i>k. A.</i>
<i>kursiv: die Informationen stammen aus Abstract oder Poster.</i> a: eigene Umrechnung aus Angabe in Wochen k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter ROS1-positiver Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden; ROS1: C-ros Oncogene 1; SD: Standardabweichung	

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Potenberg, Jochem	nein	nein/nein	nein/nein	nein/nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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