

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

Ergebnisse zur Chemotherapie-Population

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

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

Gesamtüberleben

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

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Relevante Subgruppen

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

Ergebnisse zur BSC-Population

Zur BSC-Population lagen keine Ergebnisse im Dossier vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 2: Crizotinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

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