

## 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 21.12.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem Anaplastischen-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung von Crizotinib

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b>) unter Beachtung des Zulassungsstatus</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup></b> (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</li> </ul>
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 2) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</li> </ul>
<p>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.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.</p> <p>c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU wählt für alle Patienten im Anwendungsgebiet Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (bei Patienten mit erhöhtem

Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Der pU hat eine direkt vergleichende randomisierte Studie (PROFILE 1014) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die Studie PROFILE 1014 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, unverblindete, zweiarmige Parallelgruppenstudie zum direkten Vergleich von Crizotinib als Intervention versus entweder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als Kontrolle. Im Kontrollarm wurde die Art der Chemotherapie vom Prüfarzt patientenindividuell nach der Randomisierung bestimmt.

Während Pemetrexed und Cisplatin im Anwendungsgebiet zugelassen sind, ist Carboplatin nicht zur Behandlung des NSCLC zugelassen. Carboplatin ist aber aufgrund der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie in der Kombinationstherapie zur palliativen Behandlung des NSCLC in diesem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use) verordnungsfähig. Allerdings beschränkt die Anlage VI die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz). Die Anlage VI schließt eine Monotherapie mit Carboplatin und Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen, explizit aus.

Im Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 wurden 46 % der Patienten mit Carboplatin behandelt. Der pU zeigt nicht, welche Kriterien der Entscheidung des Arztes für eine Therapie mit Carboplatin zugrunde lagen. Darüber hinaus erfüllten die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den „Off-Label-Use“ von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet. Dies liegt zum einen daran, dass Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren. Zum anderen war der Anteil der Patienten im Kontrollarm, die eine relevante Hörschädigung (2,4 %) oder Übelkeit / Erbrechen (5,8 / 1,8 %) als Begleiterkrankung hatten, sehr gering. Damit ist davon auszugehen, dass für annähernd alle der in den Kontrollarm der Studie PROFILE 1014 eingeschlossenen Patienten Cisplatin (in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) die adäquate Therapie gewesen wäre. Die Kontrollgruppe der Studie bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Daher kann die Studie PROFILE 1014 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Crizotinib herangezogen werden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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 die Anwendung von Crizotinib in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Crizotinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b>) unter Beachtung des Zulassungsstatus</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum<sup>c</sup></b> (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (Patienten mit ECOG-PS 2) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.</p> <p>c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.