

IQWiG-Berichte – Nr. 396

**Crizotinib –  
Addendum zum Auftrag A15-59**

**Addendum**

Auftrag: A16-26  
Version: 1.0  
Stand: 27.05.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Crizotinib – Addendum zum Auftrag A15-59

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

09.05.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-26

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Ulrike Seay
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Crizotinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Studie PROFILE 1014 .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse .....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	5
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	6
2.2.3 Ergebnisse.....	7
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	13
2.2.5 Zusammenfassung positiver und negativer Effekte .....	18
2.2.6 Zusätzliche vom pU vorgelegte Daten .....	18
<b>3 Literatur .....</b>	<b>20</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed).....	3
Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed).....	4
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) .....	5
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) .....	6
Tabelle 5: Ergebnisse Gesamtpopulation – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) .....	8
Tabelle 6: Ergebnisse Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) .....	14
Tabelle 7: Positive und negative Effekte für Crizotinib im Vergleich zu einer Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) – Studie PROFILE 1014.....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LC-13	lungcancer-13
NSCLC	Non small cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.05.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A15-59 (Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pU hat in seinem Dossier zu Crizotinib [2] die Studie PROFILE 1014 vorgelegt. Auf Basis der Informationen im Dossier wurde die Studie in der Dossierbewertung A15-59 als nicht geeignet bewertet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung von Crizotinib zu beantworten. Der Grund war, dass ein großer Anteil der Patienten (46 %) im Kontrollarm der Studie Carboplatin erhielt. Carboplatin ist nicht zur Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zugelassen. Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie ist Carboplatin 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 [3]. Der G-BA hat deshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie neben Cisplatin auch Carboplatin benannt, allerdings nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen. Aus dem Dossier des pU geht nicht hervor, dass bei den Patienten in der Studie PROFILE ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen bestand. Solche Patienten waren vielmehr durch verschiedene Ausschlusskriterien von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

In seiner Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor. Um über den Zusatznutzen entscheiden zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung der Studie PROFILE 1014 auf Grundlage der Daten im Dossier sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Angaben beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung der Studie PROFILE 1014**

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die Studie PROFILE 1014 bewertet [4,5]. Der pU hat die Studie PROFILE 1014 in seinem Dossier [2] zur Bestimmung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zu einer Platin-basierten Kombinationsbehandlung mit Pemetrexed in der Erstlinientherapie des anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen NSCLC herangezogen.

### **2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika**

Eine ausführliche Beschreibung der Studie sowie tabellarische Darstellungen der Studiencharakteristika und der Interventionen finden sich in der Dossierbewertung A15-59 [1]. Ergänzend werden in den folgenden Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 die Charakteristika der Patienten sowie die geplante Dauer der Nachbeobachtung und die Angaben zum Studienverlauf ergänzend dargestellt.



Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed)

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Crizotinib</b>	<b>Chemotherapie</b> <b>(Cisplatin + Pemetrexed</b> <b>Carboplatin + Pemetrexed</b>
<b>PROFILE 1014</b>	N <sup>a</sup> = 172	N <sup>a,b</sup> = 171
Alter [Jahre], M (Min; Max)	52 (22; 76)	54 (19; 78)
Geschlecht [w / m], %	60,5 / 39,5	63,2 / 36,8
Ethnie, n (%)		
Weiße	91 (52,9)	85 (49,7)
Schwarze	0	4 (2,3)
Asiaten	77 (44,8)	80 (46,8)
andere	4 (2,3)	2 (1,2)
ECOG Performancestatus, n (%)		
0	58 (33,7)	47 (27,5)
1	105 (61,0)	117 (68,4)
2	9 (5,2)	7 (4,1)
Krankheitsdauer <sup>c</sup> [Jahre], M (Min; Max)	0,1 (0,0; 9,5)	0,1 (0,0; 7,8)
Raucherstatus, n (%)		
Nieraucher	106 (61,6)	112 (65,5)
frühere Raucher	56 (32,6)	54 (31,6)
Raucher	10 (5,8)	5 (2,9)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	158 (91,9)	159 (93,0)
großzelliges Karzinom	3 (1,7)	8 (4,7)
adenosquamöses Karzinom	5 (2,9)	1 (< 1,0)
Andere	6 (3,5)	3 (1,8)
Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)		
lokal fortgeschrittenes NSCLC	4 (2,3)	3 (1,8)
metastasiertes NSCLC	168 (97,7)	168 (98,2)
Hirnmetastasen, n (%)		
ja	45 (26,2)	47 (27,5)
nein	127 (73,8)	124 (72,5)
Therapieabbruch, n (%)	92 (53,8)	61 (36,1) <sup>d,e</sup>
Studienabbruch, n (%) <sup>f</sup>	52 (30,2)	54 (31,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patienten.  b: Zuweisung zu Cisplatin oder Carboplatin durch den Prüfarzt nach der Randomisierung.  c: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung  d: eigene Berechnung  e: Anteil Patienten, die nicht alle 6 Zyklen der Chemotherapie (basierend auf Pemetrexed) bekamen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde kein Patient mehr mit Chemotherapie behandelt.  f: einschließlich der Todesfälle</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>
--

Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed)

<b>Studie</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Endpunkt</b>
PROFILE 1014	
Mortalität	
Gesamtmortalität	alle 2 Monate bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis 18 Monate nachdem der letzte Patient in die Studie randomisiert wurde
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	während des 1. Therapiezyklus wöchentlich, danach 1-mal pro Zyklus bis zum Ende der Studienbehandlung
EORTC QLQ-LC-13	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	während des 1. Therapiezyklus wöchentlich, danach 1-mal pro Zyklus bis zum Ende der Studienbehandlung
Nebenwirkungen	beginnend mit der ersten Gabe der Studienmedikation kontinuierlich bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LC-13: Lungenkrebs-13; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed)

Studie Charakteristika Kategorie	Crizotinib N = 172	Chemotherapie N = 171
<b>PROFILE 1014</b>		
Behandlungsdauer [Monate] <sup>a</sup> :		
Median [Min; Max]	10,9 [0,4; 34,2]	4,1 [0,7; 6,2]
Beobachtungsdauer [Monate]:		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	17,4 [15,7; 19,3]	16,7 [14,9; 19,8]
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
weitere Endpunkte	k. A.	k. A.
a: Die Angaben liegen nur für die Sicherheitspopulation (171 vs. 169 Patienten) und nicht für die ITT-Population vor. ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Verteilung der Patientencharakteristika war zwischen den Studienarmen im Wesentlichen ausgewogen. Die Patienten waren im Mittel etwas über 50 Jahre alt. Etwa 60 % der Patienten waren Männer. Die Hälfte der Studienpopulation waren Weiße, ca. 45 % waren Asiaten.

## 2.2 Ergebnisse

### 2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte sollten betrachtet werden:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik erhoben mit den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30)
  - Symptomatik erhoben mit dem EORTC Lungenkrebs-13 (LC-13)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen

Tabelle 4 zeigt für welche Endpunkte in der Studie PROFILE 1014 Ergebnisse zur Verfügung standen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>a</sup>	Symptomatik (EORTC QLQ-LC-13) <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <sup>c</sup>	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4)	Spezifische UE <sup>d</sup>
Studie PROFILE 1014	j	j	j	j	j	j	j	j
a: erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 b: erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 c: erhoben über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 d: Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse zu einer Reihe von spezifischen UE vor. Dargestellt werden patientenrelevante spezifische UE bei denen sowohl ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und Ereignisse in $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm auftraten. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; j: ja; LC-13: Lungenkrebs-13; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								

### 2.2.2 Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie PROFILE 1014 zwar als niedrig eingeschätzt, endpunktbezogen ergibt sich jedoch für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt Gesamtmortalität wird wegen des hohen Anteils (> 70 %) an Patienten die vom Kontrollarm auf eine Therapie mit Crizotinib wechselten als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Abbruch wegen UE und spezifische UE werden aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Behandlungsdauern (10,9 Monate im Crizotinibarm versus 4,1 Monate im Kontrollarm) als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4) werden wegen der stark unterschiedlichen Behandlungsdauern ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

### **2.2.3 Ergebnisse**

Aufgrund der großen Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen werden nur Auswertungen mittels Überlebenszeitanalysen herangezogen.

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014.

Tabelle 5: Ergebnisse Gesamtpopulation – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala	Crizotinib		Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed)		Crizotinib vs. Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>PROFILE 1014</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	172	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (25,6)	171	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (26,9)	0,82 [0,54; 1,26]; 0,180 <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik<sup>b</sup></b>					
Dyspnoe	164	n. e. [16,1; n. e.] 55 (33,5)	163	8,7 [4,7; 8,7] 64 (39,3)	0,54 [0,36; 0,80]; 0,002
Fatigue	166	1,5 [0,8; 3,5] 103 (62,0)	163	0,4 [0,3; 0,6] 122 [74,8]	0,58 [0,44; 0,76]; < 0,001
Schlaflosigkeit	166	13,9 [7,0; n. e.] 75 (45,2)	163	3,6 [1,5; 8,7] 82 (50,3)	0,60 [0,43; 0,84]; 0,003
Schmerzen	166	10,4 [5,0; 19,4] 84 (50,6)	163	2,2 [1,3; 4,3] 89 (54,6)	0,58 [0,42; 0,80]; < 0,001
Appetitverlust	165	10,9 [2,1; n. e.] 83 (50,3)	163	1,4 [0,5; 2,9] 96 (58,9)	0,66 [0,49; 0,89]; 0,009
Diarrhoe	166	0,6 [0,5; 0,8] 125 (75,3)	162	6,5 [3,7; 22,3] 69 (42,6)	2,23 [1,65; 3,00]; < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	166	0,5 [0,3; 0,8] 124 (74,7)	163	0,5 [0,4; 0,7] 115 (70,6)	1,04 [0,80; 1,34]; 0,825
Verstopfung	166	0,8 [0,6; 1,5] 124 (74,7)	162	1,2 [0,5; 2,9] 95 (58,6)	1,13 [0,86; 1,48]; 0,376
<b>EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik<sup>b</sup></b>					
Bluthusten	166	n. e. [n. e.; n. e.]; 14 (8,4)	162	n. e. [n. e.; n. e.]; 17 (10,5)	0,56 [0,26; 1,20]; 0,131
Dyspnoe	165	7,6 [4,0; 16,1]; 88 (53,3)	162	1,4 [0,6; 2,1]; 98 (60,5)	0,55 [0,40; 0,74]; < 0,001
Haarausfall	166	n. e. [15,9; n. e.]; 53 (31,9)	163	3,5 [2,1; 4,7] 85 (52,1)	0,29 [0,19; 0,42]; < 0,001
Husten	166	21,4 [17,9; n. e.] 52 (31,3)	163	n. e. [5,2; n. e.] 52 (31,9)	0,57 [0,37; 0,87]; 0,009
Mundschmerzen	166	n. e. [9,7; n. e.] 67 (40,4)	163	4,4 [2,9; 6,5] 78 (47,9)	0,63 [0,45; 0,88]; 0,007

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse Gesamtpopulation – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala	Crizotinib		Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed)		Crizotinib vs. Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
periphere Neuropathie	166	6,2 [2,8; 10,9] 94 (56,6)	163	4,9 [3,5; 22,3] 74 (45,4)	0,98 [0,71; 1,35]; 0,904
Schluck- beschwerden	165	n. e. [11,1; n. e.] 66 (40,0)	163	8,7 [5,7; n. e.] 47 (28,8)	1,19 [0,81; 1,76]; 0,383
Schmerzen (Arm / Schulter)	166	n. e. [15,7; n. e.] 60 (36,1)	162	8,7 [6,5; n. e.] 48 (29,6)	0,88 [0,59; 1,31]; 0,543
Schmerzen (Thorax)	166	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (32,5)	163	6,5 [6,5; n. e.] 59 (36,2)	0,65 [0,44; 0,96]; 0,029
Schmerzen (andere)	164	7,7 [4,0; 20,8] 82 (50,0)	160	6,5 [4,2; n. e.] 66 (41,3)	0,91 [0,65; 1,28]; 0,612
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität<sup>c</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	166	9,4 [2,8; n. e.] 83 (50,0)	163	0,7 [0,4; 1,4] 113 (69,3)	0,48 [0,36; 0,65]; < 0,001
körperliche Funktion	166	24,9 [16,1; n. e.] 63 (38,0)	163	3,7 [1,4; n. e.] 83 (50,9)	0,46 [0,32; 0,66]; < 0,001
Rollenfunktion	166	7,5 [2,1; n. e.] 84 (50,6)	163	0,5 [0,4; 1,4] 102 (62,6)	0,56 [0,42; 0,76]; < 0,001
emotionale Funktion	166	n. e. [17,3; n. e.] 61 (36,7)	163	3,5 [2,6; n. e.] 77 (47,2)	0,56 [0,39; 0,79]; 0,001
kognitive Funktion	166	4,5 [2,2; 8,6] 96 (57,8)	163	2,0 [0,8; 4,2] 96 (58,9)	0,71 [0,53; 0,95]; 0,023
soziale Funktion	165	6,7 [2,1; n. e.] 85 (51,5)	162	1,0 [0,5; 3,1] 94 (58,0)	0,71 [0,52; 0,95]; 0,027
<b>Nebenwirkungen<sup>d</sup></b>					
UE (ergänzend dargestellt)	171	k. A. 170 (99,4)	169	k. A. 168 (99,4)	–
SUE	171	n. e. [16,9; n. e.] 58 (33,9)	169	6,9 [6,6; 9,3] 47 (27,8)	0,70 [0,46; 1,07]; 0,098
Abbruch wegen UE	171	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (12,3)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (14,2)	0,43 [0,21; 0,86]; 0,017
UE mit CTCAE- Grad 3 oder 4	171	7,3 [4,9; 12,6] 97 (56,7)	169	4,0 [2,6; 7,0] 87 (51,5)	0,68 [0,50; 0,93]; 0,015

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse Gesamtpopulation – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala	Crizotinib		Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed)		Crizotinib vs. Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Alopezie <sup>e</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (7,0)	169	10,6 [5,9; 12,2] 17 (10,1)	0,18 [0,06; 0,50]; 0,001
Appetitlosigkeit <sup>e</sup>	171	n. e. [25,7; n. e.] 51 (29,8)	169	8,2 [8,2; 14,4] 57 (33,7)	0,56 [0,37; 0,85]; 0,006
Asthenie <sup>e</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (12,9)	169	8,2 [8,1; 9,2] 41 (24,3)	0,31 [0,17; 0,55]; < 0,001
Bradykardie <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 23 (13,5)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (0,6)	18,57 [2,49; 138,74]; 0,004
Diarrhoe <sup>e</sup>	171	2,2 [0,9; 5,4] 105 (61,4)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (13,0)	5,71 [3,59; 9,08]; < 0,001
Müdigkeit <sup>e</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 49 (28,7)	169	7,8 [4,9; 7,8] 65 (38,5)	0,52 [0,35; 0,78]; 0,001
Neuropathie <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 35 (20,5)	169	6,1 [5,6; 6,6] 38 (22,5)	0,26 [0,15; 0,48]; < 0,001
Ödem <sup>f</sup>	171	12,2 [6,5; 20,6] 83 (48,5)	169	6,7 [6,7; 9,2] 21 (12,4)	2,79 [1,69; 4,59]; < 0,001
Schluck- beschwerden <sup>e</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 45 (26,3)	169	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (5,3)	5,25 [2,56; 10,77]; < 0,001
Sehstörung <sup>f</sup>	171	0,5 [0,3; 0,7] 122 (71,3)	169	7,1 [n. e.; n. e.] 16 (9,5)	12,65 [7,49; 21,36]; < 0,001
Stomatitis <sup>f</sup>	171	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (14,0)	169	9,2 [5,7; 9,2] 34 [20,1]	0,36 [0,20; 0,66]; 0,001

a: einseitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  
b: Zeit bis zur Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert  
c: Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert  
d: eigene Berechnung der Monatsangaben aus Tagen  
e: PT kodiert nach MedDRA 16.1  
f: clustered Term kodiert nach MedDRA 16.1

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus



Kaplan-Meier Kurven zu den dargestellten Endpunkten liegen im Dossier des pU vor [2].

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Für die Endpunkte **Dyspnoe**, **Fatigue** und **Schmerzen** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib.

Für die Endpunkte **Übelkeit / Erbrechen** und **Verstopfung** zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt **Diarrhö** zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Crizotinib.

Für die Endpunkte **Schlaflosigkeit** und **Appetitverlust** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib. Zusätzlich zeigt sich für beide Endpunkte ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen. Deshalb ist zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen sinnvoll (siehe Abschnitt 2.2.4). Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigt sich für die Endpunkte **Appetitverlust** und **Schlaflosigkeit** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne Hirnmetastasen zeigt sich für die Endpunkte **Appetitverlust** und **Schlaflosigkeit** jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib.

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-LC-13)***

Für die Endpunkte **Dyspnoe**, **Husten**, **Mundschmerzen** und **Schmerzen (Thorax)** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib.

Für die Endpunkte **Bluthusten**, **Schluckbeschwerden**, **Schmerzen (Arm/Schulter)** und **Schmerzen (andere)** zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt **Haarausfall** zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib. Zusätzlich zeigt sich für den Endpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen. Deshalb ist zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen sinnvoll (siehe Abschnitt 2.2.4) Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigt sich für den Endpunkt **Haarausfall** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne Hirn-

metastasen zeigt sich für den Endpunkt **Haarausfall** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib.

Für den Endpunkt **periphere Neuropathie** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zusätzlich zeigt sich für den Endpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (siehe Abschnitt 2.2.4). Für den vorliegenden Bericht ist deswegen eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten aus Europa sinnvoll. Für Patienten aus Europa zeigt sich für den Endpunkt **periphere Neuropathie** ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Crizotinib.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-LC-13***

Für die Endpunkte **körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib.

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib. Zusätzlich zeigt sich für den Endpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen. Deshalb ist zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen sinnvoll (siehe Abschnitt 2.2.4). Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigt sich für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne Hirnmetastasen zeigt sich für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib.

Für den Endpunkt **kognitive Funktion** zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib. Zusätzlich zeigt sich für den Endpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Deshalb ist zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Männern und Frauen sinnvoll (siehe Abschnitt 2.2.4). Für Frauen zeigt sich für den Endpunkt **kognitive Funktion** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Männer zeigt sich für den Endpunkt **kognitive Funktion** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)***

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### ***Abbruch wegen UE und UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4***

Für die Endpunkte Abbruch wegen UE und schwere UE CTCAE-Grad 3 und 4 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib.

### *Spezifische UE*

Für die Endpunkte **Alopezie, Appetitlosigkeit, Asthenie, Müdigkeit, Neuropathie und Stomatitis** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Crizotinib.

Für die Endpunkte **Bradykardie, Diarrhö, Ödem, Schluckbeschwerden und Sehstörung** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Crizotinib.

### **2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende Subgruppenmerkmale untersucht:

- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Hirnmetastasen (ja / nein)
- Region (Europa / Nordamerika / Asien / Andere)
- Geschlecht

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden keine Subgruppenanalysen betrachtet. Wegen des hohen Anteils an Patienten, die aus der Kontrollgruppe in den Crizotinibarm wechselten (Treatment Switching) waren die Analysen nicht aussagekräftig.

Nachfolgend werden für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (mit Ausnahme der spezifischen UE) die Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, bei denen mindestens ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt und zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 6: Ergebnisse Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Crizotinib		Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed)		Crizotinib vs. Chemotherapie	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>PROFILE 1014</b>						
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik<sup>c</sup></b>						
Appetitverlust						
Hirnmetastasen						
ja	41	1,4 [0,4; 2,1] 30 (73,2)	41	2,0 [0,3; 8,7] 25 (61,0)	1,08 [0,63; 1,86]	0,774 <sup>d</sup>
nein	124	n. e. [11,1; n. e.] 53 (42,7)	122	1,4 [0,4; 3,5] 71 (58,2)	0,55 [0,38; 0,79]	0,002 <sup>d</sup>
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,029
Schlaflosigkeit						
Hirnmetastasen						
ja	41	6,3 [1,4; n. e.] 22 (53,7)	41	8,7 [1,5; 8,7] 16 (39,0)	1,19 [0,61; 2,33]	0,629 <sup>d</sup>
nein	125	n. e. [8,3; n. e.] 53 (42,4)	122	2,1 [1,4; 6,5] 66 (54,1)	0,49 [0,33; 0,72]	< 0,001 <sup>d</sup>
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,019
<b>EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik<sup>c</sup></b>						
Haarausfall						
Hirnmetastasen						
ja	41	12,4 [8,3; n. e.] 18 (43,9)	41	n. e. [3,0; n. e.] 16 (39,0)	0,51 [0,23; 1,12]	0,087 <sup>d</sup>
nein	125	n. e. [n. e.; n. e.] 35 (28,0)	122	2,8 [1,5; 4,3] 69 (56,6)	0,24 [0,16; 0,38]	< 0,001 <sup>d</sup>
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,019

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Crizotinib		Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed)		Crizotinib vs. Chemotherapie	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
periphere Neuropathie						
Region						
Europa	57	1,5 [0,8; 3,4] 41 (71,9)	62	4,9 [3,5; 22,3] 25 (40,3)	1,85 [1,11; 3,06]	0,018 <sup>d</sup>
Nordamerika	18	9,0 [3,5; n. e.] 8 (44,4)	13	n. e. [1,5; n. e.] 5 (38,5)	0,79 [0,24; 2,58]	0,685 <sup>d</sup>
Asien	72	12,1 [6,9; n. e.] 37 (51,4)	71	2,8 [1,7; n. e.] 39 (54,9)	0,59 [0,37; 0,97]	0,034 <sup>d</sup>
andere	19	n. e. [1,7; n. e.] 8 (42,1)	17	n. e. [2,9; n. e.] 5 (29,4)	1,32 [0,42; 4,15]	0,639 <sup>d</sup>
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,010
Schmerzen (andere)						
Region						
Europa	55	5,6 [2,1; n. e.] 29 (52,7)	60	8,7 [3,5; n. e.] 21 (35,0)	1,24 [0,70; 2,20]	0,464 <sup>d</sup>
Nordamerika	18	2,9 [0,6; 8,3] 12 (66,7)	12	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (8,3)	9,92 [1,27; 77,56]	0,008 <sup>d</sup>
Asien	72	16,1 [7,3; n. e.] 32 (44,4)	71	4,2 [2,0; n. e.] 36 (50,7)	0,54 [0,32; 0,90]	0,017 <sup>d</sup>
andere	19	9,4 [1,4; n. e.] 9 (47,4)	17	4,2 [0,8; n. e.] 8 (47,1)	0,86 [0,32; 2,28]	0,754 <sup>d</sup>
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,019

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Crizotinib		Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed Carboplatin + Pemetrexed)		Crizotinib vs. Chemotherapie	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität<sup>e</sup></b>						
globaler Gesundheitsstatus						
Hirnmetastasen						
ja	41	1,4 [0,6; n. e.] 24 (58,5)	41	2,7 [0,3; 8,7] 23 (56,1)	0,84 [0,46; 1,52]	0,577 <sup>d</sup>
nein	125	12,5 [4,2; n. e.] 59 (47,2)	122	0,5 [0,3; 1,2] 90 (73,8)	0,40 [0,28; 0,57]	< 0,001 <sup>d</sup>
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,025
kognitive Funktion						
Geschlecht						
Männer	65	10,1 [5,6; n. e.] 32 (49,2)	61	1,5 [0,6; 4,7] 39 (63,9)	0,43 [0,26; 0,72]	0,001 <sup>d</sup>
Frauen	101	2,8 [1,4; 5,1] 64 (63,4)	102	2,1 [1,2; 4,9] 57 (55,9)	0,94 [0,65; 1,35]	0,725 <sup>d</sup>
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,046
a: einseitiger unstratifizierter Log-Rank Test						
b: Cox-Modell mit Interaktionsterm						
c: Zeit bis zur Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert						
d: zweiseitiger unstratifizierter Log-Rank Test						
e: Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert						
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter						
Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life						
Questionnaire-LC 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

## Morbidität

### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte **Appetitverlust** und **Schlaflosigkeit** zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen (Interaktionstests: Schlaflosigkeit  $p = 0,019$ ; Appetitverlust  $p = 0,029$ ). Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigt sich für die

Endpunkte **Appetitverlust** und **Schlaflosigkeit** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne Hirnmetastasen zeigt sich für die Endpunkte **Appetitverlust** und **Schlaflosigkeit** jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib.

#### ***Symptomatik (EORTC QLQ-LC-13)***

Für den Endpunkt **Haarausfall** zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen (Interaktionstest:  $p = 0,019$ ). Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigt sich für den Endpunkt **Haarausfall** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne Hirnmetastasen zeigt sich für den Endpunkt **Haarausfall** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib.

Für den Endpunkt **periphere Neuropathie** zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (Interaktionstest:  $p = 0,010$ ). Für Patienten aus Asien zeigt sich für den Endpunkt **periphere Neuropathie** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib. Für Patienten aus Nordamerika und anderen Ländern zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten aus Europa zeigt sich für den Endpunkt **periphere Neuropathie** ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Crizotinib.

Für den Endpunkt **Schmerzen (andere)** zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (Interaktionstest:  $p = 0,019$ ). Für Patienten aus Asien zeigt sich für den Endpunkt **Schmerzen (andere)** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib. Für Patienten aus Europa und anderen Ländern zeigt sich für den Endpunkt **Schmerzen (andere)** jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten aus Nordamerika zeigt sich für den Endpunkt **Schmerzen (andere)** ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Crizotinib.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### ***EORTC QLQ-C-30***

Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen (Interaktion  $p = 0,025$ ). Für Patienten mit Hirnmetastasen zeigt sich für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten ohne Hirnmetastasen zeigt sich für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib.

Für den Endpunkt **kognitive Funktion** zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Interaktion  $p = 0,046$ ). Für Frauen zeigt sich für den Endpunkt **kognitive Funktion** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Männer zeigt sich für den Endpunkt **kognitive Funktion** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Crizotinib.

### 2.2.5 Zusammenfassung positiver und negativer Effekte

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt in der Übersicht die positiven und negativen Effekte, die sich aus der Studie PROFILE 1014 für Crizotinib im Vergleich zu einer Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) ergeben.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte für Crizotinib im Vergleich zu einer Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) – Studie PROFILE 1014

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EORTC QLQ-C30:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen</li> <li>▫ Patienten ohne Hirnmetastasen: Appetitverlust, Schlaflosigkeit</li> </ul> </li> <li>▪ EORTC QLQ-LC13:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Dyspnoe, Husten, Mundschmerzen, Schmerzen (Thorax)</li> <li>▫ Patienten ohne Hirnmetastasen: Haarausfall</li> </ul> </li> </ul> gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EORTC-QLQ-C30:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion</li> <li>▫ Patienten ohne Hirnmetastasen: globaler Gesundheitsstatus</li> <li>▫ Männer: kognitive Funktion</li> </ul> </li> </ul> schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4)</li> </ul> nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UE</li> <li>▪ spezifische UE: Alopezie, Appetitlosigkeit, Asthenie, Müdigkeit, Neuropathie, Stomatitis</li> </ul>	Morbidität (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EORTC-QLQ-C30:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Diarrhö</li> </ul> </li> <li>▪ EORTC QLQ-LC13:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Patienten aus Europa: periphere Neuropathie</li> </ul> </li> </ul> nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifische UE: Bradykardie, Diarrhö, Ödem, Schluckbeschwerden, Sehstörung</li> </ul>

In der Gesamtschau ergibt sich ein Vorteil für Crizotinib im Vergleich zu einer Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed).

Allerdings bleibt offen, inwieweit die Patienten im Kontrollarm unterbehandelt waren. Die Gründe dafür sind, dass die Patienten im Kontrollarm nach den 6 Zyklen Chemotherapie keine Erhaltungstherapie bekommen durften. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit die Patienten im Kontrollarm, die Carboplatin erhielten, von einer Therapie mit Cisplatin profitiert hätten.

### 2.2.6 Zusätzliche vom pU vorgelegte Daten

Im Stellungnahmeverfahren hat der pU Auswertungen zu folgenden Vergleichen vorgelegt:



- alle Patienten des Crizotinibarms versus Patienten des Kontrollarms, die Cisplatin erhielten.
- alle Patienten des Crizotinibarms versus Patienten des Kontrollarms, die Carboplatin erhielten.
- Patienten des Kontrollarms, die Cisplatin erhielten, versus Patienten des Kontrollarms, die Carboplatin erhielten.

Diese Auswertungen beruhen auf nicht randomisierten Vergleichen und sind somit nicht aussagekräftig. Sie werden deswegen nicht betrachtet.

Aus der Stellungnahme des pU geht hervor, dass 32 der 100 Zentren der Studie ausschließlich Cisplatin (für insgesamt 74 Patienten) im Komparatorarm verwendeten und 29 Zentren ausschließlich Carboplatin (für 61 Patienten) einsetzten. Aussagekräftige randomisierte Vergleiche zwischen Crizotinib und Cisplatin + Pemetrexed wären auf der Basis derjenigen Studienzentren möglich gewesen, in denen im Kontrollarm ausschließlich Cisplatin verabreicht wurde. Allerdings hat der pU keine separate Auswertung dieser Zentren vorgelegt.

### 3 Literatur

1. 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](https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. 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: 19.05.2016]. 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).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 05.05.2015 [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-377/AM-RL-VI-Off-label-2015-05-05.pdf>.
4. Pfizer. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of crizotinib versus pemetrexed/cisplatin or pemetrexed/carboplatin in previously untreated patients with non-squamous carcinoma of the lung harboring a translocation or inversion event involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus: study A8081014; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
5. Pfizer. Phase 3, randomized, open-label study of the efficacy and safety of crizotinib versus pemetrexed/cisplatin or pemetrexed/carboplatin in previously untreated patients with non-squamous carcinoma of the lung harboring a translocation or inversion event involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene locus: study A8081014; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.