

## 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 30.06.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) erstmalig zum 15.11.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 02.05.2015 aus, die er mit Beschluss vom 16.04.2015 auf den 01.04.2016 und mit Beschluss vom 07.01.2016 auf den 01.07.2016 verlängerte.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crizotinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein) (nachfolgend als „Chemotherapie-Population“ bezeichnet)	Docetaxel oder Pemetrexed
2	Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein) (nachfolgend als „BSC-Population“ bezeichnet)	Best supportive Care

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
BSC: Best supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU schließt sich bei seiner Wahl der Vergleichstherapie für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BA an. Für die Patienten der Best-supportive-Care (BSC)-Population legt er jedoch keine Daten vor, da eine Behandlung mit Crizotinib für diese Patienten in der Regel nicht intendiert sei.

Die Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU für beide Fragestellungen.

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

### **Ergebnisse zu Fragestellung 1 (Chemotherapie-Population)**

Für Fragestellung 1 wird wie in der Erstbewertung die Studie PROFILE 1007 eingeschlossen.

#### ***Studiencharakteristika***

Die Studie PROFILE 1007 ist eine offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie zum Vergleich von Crizotinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. Insgesamt wurden 347 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war. Eines der Abbruchkriterien war der Eintritt einer Progression bestimmt mittels einem unabhängigen Review gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1. Beim Eintritt einer Progression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms patientenindividuell zu einer Behandlung mit Crizotinib wechseln (Treatment Switching). Diese Behandlung erfolgte nicht in der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) PROFILE 1007, sondern in der einarmigen Studie A8081005.

#### ***Dauer der Nachbeobachtung***

Außer für das Gesamtüberleben war die Dauer der Nachbeobachtung in der Studie PROFILE 1007 an das Ende der randomisierten Studienbehandlung geknüpft. So sollten die Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität maximal bis zum Tag der letzten Gabe der randomisierten Studienbehandlung erhoben werden, während die Endpunkte zu den Nebenwirkungen bis zu 28 Tage nach der letzten Gabe der randomisierten Studienmedikation dokumentiert werden sollten. Dieses Vorgehen wirkt sich aufgrund des patientenindividuellen Treatment Switching massiv auf die Nachbeobachtungszeit dieser Endpunkte aus.

#### ***Neu vorgelegten Daten zu der Studie PROFILE 1007***

Für die Studie PROFILE 1007 liegen Analysen zu 2 Datenschnitten vor.

Für die Erstbewertung legt der pU die Daten des 1. Datenschnitts (30.03.2012) vor. Dies ist der Datenschnitt der finalen Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) und der Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Datenschnitt war Datengrundlage für die Erstbewertung von Crizotinib für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Für die vorliegende Bewertung legt der pU Daten aus dem 2. Datenschnitt (31.08.2015) vor. Dies ist der Datenschnitt der finalen Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Die vom pU auf Basis des 2. Datenschnitts vorgelegten Daten umfassen ausschließlich Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Endpunkten der Nebenwirkungen. Für die Endpunkte

zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU erneut Ergebnisse des 1. Datenschnitts vor.

### ***Stark eingeschränkte Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts***

Die vom pU vorgelegten Daten des 2. Datenschnitts sind nicht aussagekräftig. Dies liegt daran, dass die Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts im Vergleich zum 1. Datenschnitt aufgrund des höheren Anteils von Patienten mit Treatment Switching deutlich weiter eingeschränkt ist.

Aus dem Treatment Switching ergibt sich für das Gesamtüberleben ein grundsätzliches Problem, da unklar bleibt, wie lange die Patienten des Chemotherapie-Arms nach der Progression mit einer anderen antineoplastischen Folgetherapie als Crizotinib (oder nach individueller Entscheidung ohne antineoplastische Folgetherapie) gelebt hätten. Dieses Problem hat sich im Verlauf der Studie PROFILE 1007 verstärkt, da der Anteil der Patienten mit Treatment Switching von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt gestiegen ist. Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben bedeutet das, dass bei einem derart hohen Anteil von Patienten mit Treatment Switching das vorliegende Ergebnis der Intention-to-treat(ITT)-Analyse zum Gesamtüberleben den interessierenden Behandlungseffekt von Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel ohne Treatment Switching nicht abbildet.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen führt der Abbruch der randomisierten Studienbehandlung durch das Treatment Switching zusätzlich zu einem größer werdenden Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen, da mit dem Treatment Switching die Behandlung und die Beobachtung der Patienten des Chemotherapie-Arms von der Studie PROFILE 1007 in die einarmige Studie A8081005 verlegt wurden. Die Patienten des Crizotinib-Arms wurden dagegen in der Studie PROFILE 1007 weiterbehandelt und für alle Endpunkte inklusive Nebenwirkungen weiterbeobachtet.

Die aus dem Studiendesign resultierenden Einschränkungen der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Nebenwirkungen bestanden zwar bereits zum 1. Datenschnitt, haben sich zum 2. Datenschnitt jedoch weiter vergrößert. Bei so einem hohen Anteil an Patienten mit Treatment Switching (87 %) bestand die Studie ab dem 2. Datenschnitt praktisch nur noch aus einem (Interventions-)Arm, der allein Daten zu Nebenwirkungen beitrug. Dies zeigt sich entsprechend an den Daten zur Behandlungsdauer. Während die mediane Behandlungsdauer im Crizotinib-Arm zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt von 31 auf 48 Wochen stieg, nahm sie im Chemotherapie-Arm von 12,3 auf nur 13 Wochen zu. Dabei erlitten im Chemotherapie-Arm nur sehr wenige zusätzliche Patienten ein UE nach dem 1. Datenschnitt, was primär die kurze Beobachtung weniger Patienten in diesem Arm widerspiegelt. Im länger beobachteten Crizotinib-Arm trat hingegen bei wesentlich mehr zusätzlichen Patienten ein UE auf.

In der beschriebenen Situation sind die vom pU vorgelegten Analysen zu den Nebenwirkungen aus dem 2. Datenschnitt nicht sinnvoll interpretierbar. Sie liefern im Vergleich zu den Ergebnissen des 1. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse.

#### *Ergänzender Kommentar zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Im Dossier des pU stehen für den 2. Datenschnitt keine Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung, obwohl sie laut den Studienunterlagen zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt weiter erhoben wurden. Dieser Mangel bleibt in der vorliegenden Bewertung ohne Folgen, da diese Daten ähnlichen Einschränkungen der Interpretierbarkeit unterliegen wie die Daten zu den Nebenwirkungen.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 1)**

Wie oben dargestellt, ist die Datenlage zum 2. Datenschnitt aufgrund des Treatment Switchings und der maßgeblich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen deutlich unsicherer als zum 1. Datenschnitt. Dies führt dazu, dass die Daten des 2. Datenschnitts nicht aussagekräftig sind. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Aus den vorliegenden Daten ergeben sich keine neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen im Vergleich zu der Erstbewertung.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zur Ableitung des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts heranzieht. Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrachtet der pU die Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Dabei beansprucht der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen unter Einbezug des Endpunkts PFS und einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ohne Einbezug des Endpunkts PFS.

#### **Ergebnisse zu Fragestellung 2 (BSC-Population)**

Laut pU gehören die Patienten der BSC-Population nicht zur Zielpopulation von Crizotinib (Fragestellung 2), da für diese Patienten eine Behandlung mit Crizotinib nicht intendiert sei. Daher hat er für die Fragestellung 2 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**

Für Fragestellung 1 sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, die für die Bewertung nach der Befristung vorgelegt wurden, nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed abzuleiten. Für Fragestellung 2 legt der pU (wie

in der Erstbewertung) keine Daten vor. Daher gibt es im Vergleich zu den Aussagen zum Zusatznutzen aus der Erstbewertung (A12-15 und A13-13) keine neuen Erkenntnisse.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.