

## **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 <sup>a</sup>
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>b</sup> mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC</b>		
1	Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2  Patienten mit ECOG-Performance-Status 2	<b>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b> ) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <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) alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>b</sup> mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC</b>		
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 <b>fett</b> 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Nicht vorbehandelte Patienten<sup>b</sup> mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC</b>			
1	Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2	<b>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b> ) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <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)	Zusatznutzen nicht belegt
	Patienten mit ECOG-Performance-Status 2	alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Vorbehandelte Patienten<sup>b</sup> mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC</b>			
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
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>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.</p> <p>c: Auch hier hat der pU Pemetrexed als Kombinationspartner ausgewählt.</p> <p>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</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.