

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

6. März 2013

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Crizotinib

Vorgangsnummer 2012-11-15-D-040

IQWiG Bericht Nr. 151, veröffentlicht am 15. Februar 2013

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Crizotinib
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Patientenrelevante Endpunkte
 4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 2. 2. Progressionsfreies Überleben
 4. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 4. 4. Nutzenbewertung in Subgruppen
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Crizotinib als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und Nachweis eines *ALK* Rearrangements ist die weitere Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie oder Best Supportive Care festgelegt. Der IQWiG Bericht kommt zu

dem Schluss, dass sowohl für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, als auch für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Crizotinib ist ein hochwirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einem *ALK* Rearrangement. Unsere Kritikpunkte sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht dem Stand des Wissens.
- Die Gesamt-Überlebenszeit ist wegen des Crossover-Designs als Parameter für die Nutzenbewertung nur sehr eingeschränkt verwertbar.
- Der Einfluss von Crizotinib auf die Morbidität wird fast nicht bewertet. Crizotinib steigert die Remissionsrate von 20 auf 65%, die progressionsfreie Überlebenszeit von 3,0 auf 7,7 Monate, und lindert krankheitsbezogene Symptome. Eine Bewertung der Morbidität muss vom G-BA durchgeführt werden.
- Die Analyse der unerwünschten Ereignisse ist klinisch undifferenziert.
- Es liegt bisher keine Publikation der Zulassungsstudie in einem Peer-Review-Journal vor.

Es ist beunruhigend, dass der klinisch oft dramatisch erfahrbare Nutzen von Crizotinib im IQWiG Bericht nicht erfasst wurde und aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht extrahiert werden konnte.

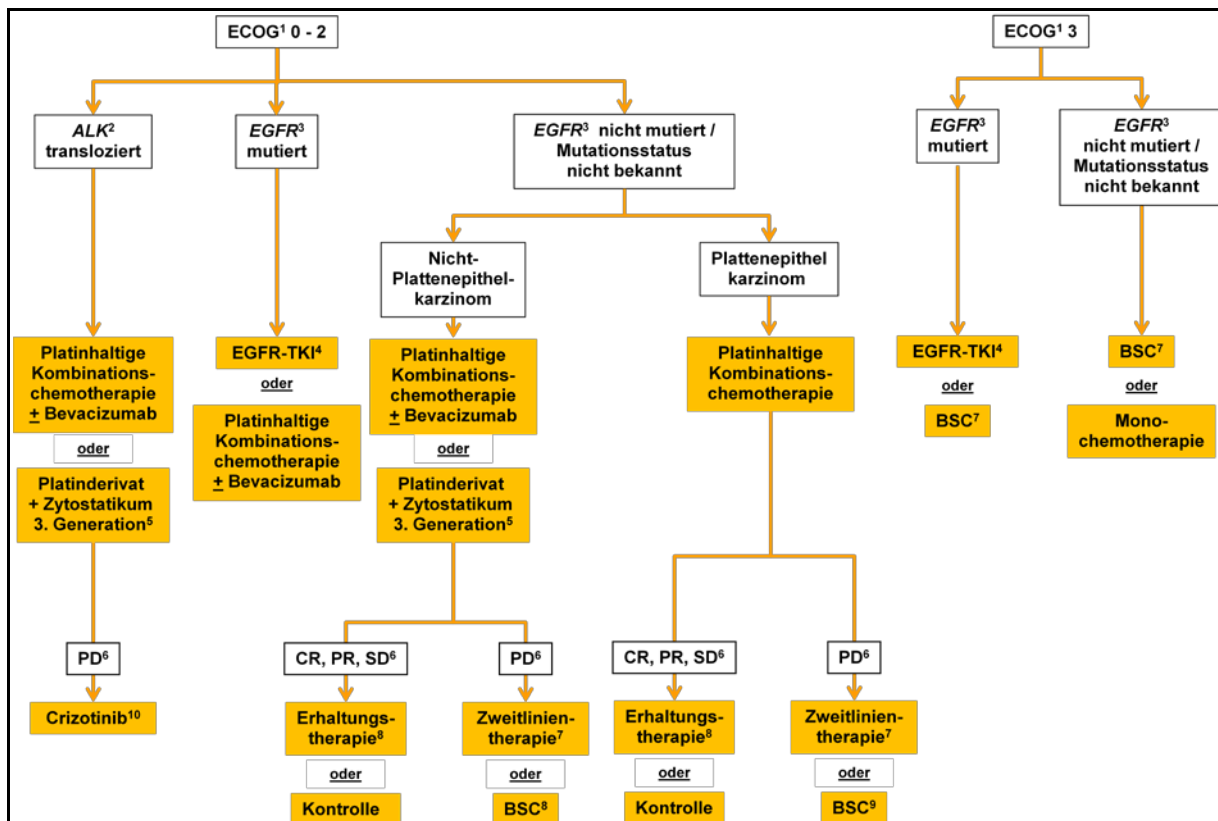
2. Einleitung

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, bösartige Tumore. In Deutschland wird die Zahl der neu diagnostizierten Lungenkarzinom-Patienten auf 50.000 / Jahr geschätzt [1]. Männer sind etwa 2,5 mal häufiger als Frauen betroffen. Die relative Mortalitätsrate liegt mit 80% sehr hoch. Lungenkrebs ist bei Männern die zweithäufigste Krebserkrankung und die häufigste Todesursache aller Krebserkrankungen. Bei Frauen ist Lungenkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen. Den Rauchgewohnheiten folgend, sinkt die Inzidenz bei den Männern seit Ende der 80er Jahre, bei den Frauen steigt sie kontinuierlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Aus Therapiegründen wird zwischen kleinzelligen (SCLC) und nicht-kleinzelligen Karzinomen (NSCLC) unterschieden.

Bei Patienten mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel palliativ. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit nicht-kleinzelligen Karzinomen liegt zwischen 8 und 12 Monaten.

Über viele Jahre wurde die Chemotherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. In den letzten 5 Jahren zeichnet sich die Möglichkeit einer deutlich besseren Differenzierung auf der Basis histologischer und genetischer Marker des Tumors ab. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [3].

Abbildung 1: Algorithmus für die palliative Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; ²ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴EGFR-TKI – EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren; ⁵Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Taxane, Vinorelbin; ⁶CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁷Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ⁸Zweitlinientherapie siehe Kapitel 5.1.12.1.; ⁹ BSC – Best Supportive Care; ¹⁰ beachte Zulassungsstatus;

3. Stand des Wissens

Bei etwa 4% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.

Inzwischen wurde eine ganze Reihe spezifischer ALK Inhibitoren hergestellt, die in präklinischen Modellen effektiv sind. Am weitesten entwickelt ist Crizotinib. Crizotinib gehört zur Wirkstoffklasse der niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Es hemmt selektiv die Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK) sowie die c-Met/HGFR-, ROS- und RON-Kinasen.

In der ersten publizierten Phase I Studie zur Wirkung von Crizotinib bei 82 Patienten mit ALK positivem NSCLC in der Zweitlinientherapie oder später lag die Remissionsrate bei 61%, die progressionsfreie Überlebenszeit bei 10 Monaten [4-6].

Die erste Phase III Studie (PROFILE 1007) zur Objektivierung der Wirksamkeit von Crizotinib umfasste 347 Patienten [7]. Crizotinib wurde in der Zweitlinie bei Patienten mit Rezidiv oder Refraktarität nach Platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt. Vergleichsarm war eine Monochemotherapie mit entweder Docetaxel (n = 72) oder Pemetrexed (n = 99). Die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zweitlinientherapie bei Patienten mit ALK positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
PROFILE 1007 [7]	Zweitlinie ALK positiv ¹³	Doc oder Pem	Cri	347	20 vs 65 p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Therapie: Cri – Crizotinib, Doc – Docetaxel, Pem – Pemetrexed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Diese Daten haben dazu geführt, dass die DGHO in ihren aktuellen Empfehlungen Crizotinib als Zweitlinientherapie bei Patienten mit NSCLC und ALK Translokation empfiehlt, siehe Abbildung 1 [2].

4. Dossier und Bewertung von Crizotinib

Die Frühe Nutzenbewertung von Crizotinib beruht auf einer einzigen, randomisierten Studie (PROFILE 1007 [7, 8]). Mindestens eine weitere, unabhängig durchgeführte Studie ist wünschenswert. PROFILE 1007 wurde bisher nicht in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht.

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Crizotinib für zwei getrennte Subgruppen zu bewerten:

1. Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel, entsprechend der Zulassungsstudie
2. Best Supportive Care

Die Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Konzeption von PROFILE 1007. Entscheidungen für oder gegen eine Chemotherapie in der Zweitlinientherapie sind nicht nur rational und mit Messinstrumenten wie der Bestimmung

des ECOG Status fassbar. Sie hängen ganz wesentlich auch von Erfahrungen des Patienten mit der Erstlinientherapie und seinem individuellen Lebenskonzept ab.

4. 2. Patienten-relevante Endpunkte

Patienten-relevante Endpunkte lassen sich formal in drei Kategorien einordnen:

- Gesamt-Überlebenszeit
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben
 - Remissionsrate
 - Symptomkontrolle
- Lebensqualität
 - unerwünschte Ereignisse

4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für den Nutzen einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit (Beispiel: Frühe Nutzenbewertung Abirateron, Cabazitaxel, Eribulin, Ipilimumab, Vemurafenib).

Nicht oder nur sehr eingeschränkt beurteilbar ist die Gesamt-Überlebenszeit in zwei Situationen:

1. Post-Studien-Therapie: nach Behandlung mit der neuen Substanz stehen weitere, wirksame und zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die die Überlebenszeit beeinflussen können (Beispiel: Frühe Nutzenbewertung Axitinib)
2. Crossover: aus ethischen Gründen war ein Crossover-Design erforderlich (Beispiel: Frühe Nutzenbewertung Vandetanib)

Die Nutzenbewertung von Crizotinib fällt in die zweite Kategorie. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass 108 der Patienten im Kontrollarm (62%) Crizotinib im weiteren Krankheitsverlauf erhalten haben.

Der IQWiG-Bericht konstatiert ein hohes Verzerrungspotenzial bei der Beurteilung der Gesamtmortalität wegen fehlender Verblindung der Studienmedikation. Diese Einschätzung ist methodisch vielleicht richtig, aus Patienten- und Arztsicht ist sie zynisch: Sie hätte wöchentliche Placebo-Infusionen bei Patienten in der Palliativtherapie eines fortgeschrittenen Lungenkarzinoms impliziert.

4. 2. 2. Morbidität

Crizotinib ist ein hochwirksames Arzneimittel. Einzelbeobachtungen beschreiben Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung u. a. mit assistierter Beatmung, die nach Einleitung einer Crizotinib-Therapie wieder mobil und unabhängig von technischen (Über-) Lebenshilfen wurden. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bildet diese ärztlichen Erfahrungen mit Crizotinib nur unvollständig ab.

In der PROFILE 1007-Studie lag die Remissionsrate im Crizotinib-Arm um mehr als das Dreifache (65 vs 20%), die progressionsfreie Überlebenszeit mit 4,7 Monaten (7,7 vs 3,0 Monate) statistisch hoch signifikant und klinisch relevant oberhalb der Ergebnisse des Vergleichsarms. Derartig hohe Unterschiede in einer Zweitlinientherapie sind eine Rarität in

der Onkologie. Die hohe Remissionsrate und das lange progressionsfreie Überleben werden im Text der EMA Zulassung als ‚Benefit‘ aufgeführt.

Der oben von uns beschriebene Effekt von Crizotinib auf krankheitsbezogene Symptome wird besser in der kürzlich vorgestellten Auswertung einer Phase II Studie deutlich [9]. 797 Patienten hatten Fragebögen zu krankheitsbezogenen Symptomen ausgefüllt. Relevante Verbesserungen fanden sich bei Husten (ab dem 2. Therapiezyklus), Luftnot (ab dem 3. Therapiezyklus), Thoraxschmerzen (ab dem 3. Zyklus), Schulter- und Armschmerzen (ab dem 3. Zyklus) und Fatigue (ab dem 4. Zyklus). Diese Daten entsprechen der praktischen klinischen Erfahrung, nach der sich die Lungenkrebs-typischen Symptome unter der Therapie mit Crizotinib rasch zurückbilden.

4. 3. Lebensqualität

Die Daten zum Einfluss von Crizotinib auf die Lebensqualität wurde im IQWiG Bericht detailliert diskutiert. Danach zeigten die Ergebnisse zur Lebensqualität, die über das krankheitsspezifische Instrument EORTC QLQ-C30 gemessen wurden, für 5 von 6 Subskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da die 95 %-Konfidenzintervalle der zugehörigen Effektschätzer nur bei 2 dieser 5 Subskalen (globaler Gesundheitszustand / gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktion) vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle lagen, wurde ein geringer Zusatznutzen berechnet (IQWiG Bericht, Tabelle 12).

4. 3. 1. Schwere unerwünschte Ereignisse

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Crizotinib behandelten Patienten in der PROFILE 1007-Studie auftraten, waren Transaminasenanstieg (15,7%), Neutropenie (13,3%) und Lungenembolie (5,3%). Im Chemotherapie-Vergleichsarm waren dies Neutropenie (19,3%) und Anämie (5,3%). Zwei Todesfälle im Crizotinib- und ein Todesfall im Kontrollarm wurden als Therapie-assoziiert eingestuft.

Der Vergleich der Nebenwirkungen im IQWiG Bericht ist methodisch nicht sauber. Es werden Nebenwirkungen sehr unterschiedlicher klinischer Relevanz ausschließlich nach den CTCAE Graden bewertet. Die CTCAE Einteilung ist eine rein formale Klassifikation. Sie ist nicht für eine klinische Nutzenbewertung geeignet. Eine Neutropenie im Grad 3 (mit erhöhtem Pneumonie- und Sepsisrisiko) ist nicht einer klinisch asymptomatischen Transaminasenerhöhung vergleichbar, siehe G-BA Bewertung bei Cabazitaxel. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurde die erhebliche längere Behandlungsdauer der Patienten im Crizotinib-Arm.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Lunge, 8. Ausgabe 2012; 56 - 59. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2012. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Azzoli CG, Aliff T, Baker S Jr et al.: 2011 focused update of 2009 American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 29:3825-3831, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.34.2774](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.2774)

4. Kwak E, Bang YJ, Camidge R et al.: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 363: 1693-1703, 2010. DOI: [10.1056/NEJMoa1006448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448)
5. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL et al.: Progression-free survival (PFS) from a phase 1 study of crizotinib (PF-02341066) in patients with AL-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Abstract 2501, J Clin Oncol 29; 2011.
6. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al.: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 12:1004-1012, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70232-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70232-7)
7. Shaw At, Nakagawa K, Seto T et al.: Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO Abstract LBA1, Ann Oncol 23 (Suppl 9); 2012. DOI: [10.1093/annonc/mds499](https://doi.org/10.1093/annonc/mds499) und <http://abstracts.webges.com/myitinerary/day.html>
8. Dossier des pU, 2012-11-07, Modul 3A und 4A
9. Blackhall FH, Evans TL, Han JY et al.: Impact of crizotinib treatment on patient-reported symptoms and quality of life (QoL) in advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ESMO Abstract 1231, Ann Oncol 23 (Suppl 9); 2012. DOI: [10.1093/annonc/mds499](https://doi.org/10.1093/annonc/mds499) und <http://abstracts.webges.com/myitinerary/day.html>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), PD Dr. Jan Stöhlmacher-Williams (Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik I, Dresden), Prof. Dr. med. Michael Thomas (Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Heidelberg) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.



Prof Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



PD Dr. med. Diana Lüttner
Vorsitzende