

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

25. Oktober 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf)

veröffentlicht am 4. Oktober 2016
Vorgangsnummer 2016-07-01-D-240
IQWiG Bericht Nr. 440

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Crizotinib (Xalkori®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Crizotinib (Xalkori®) in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und Nachweis eines *ALK* Rearrangements wird nach Ablauf der Frist von 3 Jahren durchgeführt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie oder

Best Supportive Care festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Anträge und Vorschläge zum Zusatznutzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	zVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ECOG 0, 1, ggfs. 2	Docetaxel oder Pemetrexed	erheblich	Hinweis	nicht belegt	
ECOG 3, 4, ggfs. 2	Best Supportive Care			nicht belegt	

Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass vor allem die vorgelegten Daten für Patienten im guten ECOG-Stadium nicht geeignet sind, eine Aussage zum Zusatznutzen von Crizotinib zu machen. Unsere Anmerkungen sind:

- Nach der Zulassung von Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK positiven NSCLC ist der Einsatz von Crizotinib in der Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Chemotherapie selten geworden.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed entspricht nicht mehr dem vollen Spektrum der Differenzialtherapie.
- Crizotinib steigert die Remissionsrate von 20 auf 65%, die progressionsfreie Überlebenszeit von 3,0 auf 7,7 Monate, und lindert krankheitsbezogene Symptome. Die Nebenwirkungsrate ist niedriger als unter Chemotherapie.
- In der Zulassungsstudie ist die Gesamtüberlebenszeit wegen des Switching von 87% der Patienten aus dem Kontroll- in den Crizotinib-Arm nur eingeschränkt beurteilbar. Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Rank-Preserving Structural Failure Time Modells errechnet eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,38.

Bei vorbehandelten Patienten mit ALK+ NSCLC ist Crizotinib das Medikament der Wahl in der Zweitlinientherapie.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar [2]. 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.

Als erster, spezifischer ALK-Inhibitor wurde Crizotinib Ende 2012 von der EMA für die Zweitlinientherapie, im November 2015 für die Erstlinientherapie zugelassen. Inzwischen stehen weltweit bereits zwei spezifische ALK-Inhibitoren der zweiten Generation zur Verfügung: Ceritinib und Alectinib. Ceritinib wurde im Mai 2015 von der EMA für die Zweitlinientherapie zugelassen. Alectinib wurde im Dezember 2015 von der FDA für Patienten zugelassen, die Crizotinib nicht erhalten können. Ergebnisse klinischer Studien zu gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien mit gezielten Inhibitoren bei Patienten mit ALK+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Shaw, 2013 [3], Dossier	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 ⁶ p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 ⁷ p < 0,0001	21,9 vs 21,7 0,85 n. s. ⁸
Solomon, 2014 [4]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 p < 0,0001	n. s.
Nokihara, 2016 [5]	Erstlinie, Japan	Crizotinib	Alectinib	207		10,2 vs n. e. ⁹ 0,34 ¹¹ p < 0,0001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n.e. – Median nicht erreicht;

Diese Daten haben dazu geführt, dass die DGHO in ihren aktuellen Empfehlungen Crizotinib als Erstlinientherapie empfiehlt [2], in Übereinstimmung u. a. mit den aktuellen Guidelines der American Society for Clinical Oncology ASCO [6]. Bei vorbehandelten Patienten wird Crizotinib für die Zweitlinientherapie empfohlen.

4. Dossier und Bewertung von Crizotinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung des G-BA entsprach dem Stand des Wissens beim ersten Verfahren. Zwischenzeitlich hat sich das Spektrum der Differenzialtherapie erweitert. Wirksame medikamentöse Therapieoptionen bei Patienten mit NSCLC und Nicht-Plattenepithelkarzinomhistologie sind

- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Docetaxel
 - o Monotherapie
 - o + Nintetanib
 - o + Ramucirumab
- Pemetrexed Monotherapie
- Erlotinib

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist PROFILE 1007, eine internationale, randomisierte, offene, multi-zentrische Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. 96,5% der Patienten hatten eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinie erhalten. Switching vom Kontroll- in den Crizotinib-Arm bei Krankheitsprogress war im Protokoll vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Studienarmen war die mediane Gesamtüberlebenszeit etwa gleich lang. Switching vom Kontroll- in den Crizotinib-Arm wurde zum ersten Datenschnitt von 62% der Patienten, zum zweiten Datenschnitt nach Angaben des Dossiers von 87%, nach den zuletzt als Abstract publizierten Daten sogar von 89% [7] der Patienten praktiziert. Damit ist ein Vergleich der Überlebenszeit in diesem Berechnungsverfahren nicht möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer benutzt das Rank-Preserving Structural Failure Time Modell (RPSFTM) zur Korrektur des Switching-Effektes. Dabei ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Crizotinib im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit einem Hazard Ratio von 0,38 (KI 0,04-0,99). Vergleichende Ergebnisse aus anderen Rechenmodellen liegen im Dossier nicht vor.

Die Beobachtungen einer deutlichen längeren Überlebenszeit von Patienten mit ALK-Translokation seit Einsatz der gezielten TKI-Inhibitoren werden zunehmend durch Daten großer Register wie dem Netzwerk Genomische Medizin, dem US-amerikanischen Lung Cancer Mutational Consortium und dem französischen INCA Netzwerk bestätigt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit **7,7** Monaten im Crizotinib-Arm versus **3,0** Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert.

Die Remissionsrate war im Crizotinib-Arm um mehr als das Dreifache (**65 vs 20%**) gegenüber dem Chemotherapie-Kontrollarm erhöht.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische EORTC QLQ-LC13-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten waren hoch, lagen bei den meisten Untersuchungszeitpunkten deutlich über 80%.

Beim globalen Gesundheitszustand, bei der körperlichen und bei der sozialen Funktion zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie.

Bei den spezifischen Funktionen zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Crizotinib vor allem bei Husten, Dyspnoe, Fatigue und Schmerzen, die charakteristisch für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom sind.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen entspricht dem ersten Verfahren. Es gibt zurzeit keine Berichte über unerwartete Spät- oder Langzeittoxizität. 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%). Weitere, belastende Nebenwirkungen im CTCAE Grad 1/2 wie Alopezie, Exanthem und Luftnot traten ebenfalls häufiger im Chemotherapie-Arm auf. Zwei Todesfälle im Crizotinib- und ein Todesfall im Kontrollarm wurden als Therapie-assoziiert eingestuft.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Wegen des sehr hohen Anteils von Switching-Patienten aus dem Kontroll- in den Crizotinib-Arm werden die Daten für den gewünschten Endpunkt der Gesamtüberlebenszeit als nicht auswertbar eingestuft.

Eine vergleichende Bewertung der besseren Lebensqualität wird nicht umfassend durchgeführt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Crizotinib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Chemotherapie. Der Einfluss auf die Überlebenszeit ist aufgrund einer hohen Switching-Rate von Chemotherapie zu Crizotinib bei bekannt hoher Wirksamkeit von Crizotinib auch nach Chemotherapie nur eingeschränkt beurteilbar.

Sämtliche aktuellen Leitlinien (DGHO, ASCO, ESMO) empfehlen Crizotinib anstelle einer Mono-Chemotherapie, sollte der Patient in der Erstlinientherapie eine Chemotherapie und nicht bereits Crizotinib erhalten haben. Der fehlende Nachweis einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist bedingt durch den hohen Switch auf Crizotinib im Chemotherapie-Arm. Der Verzicht auf diesen Switch war auch nach Ansicht der Ethikkommissionen in den beteiligten Ländern und Zentren nicht zu rechtfertigen.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

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 Februar 2016. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440
5. Nokihara H, Hida T, Kondo M et al.: Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. ASCO 2016, Abstract 9008. <http://meetinglibrary.asco.org/content/167434-176>
6. Shaw AT, Janni PA, Besse B et al.: Crizotinib vs chemotherapy in ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Final survival results from PROFILE 1007. ASCO 2016, Abstract 9066, <http://meetinglibrary.asco.org/content/166521-176>
7. Masters GA, Temin S, Azzoli CG et al.: Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1342

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand