

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

23. Januar 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)

veröffentlicht am 2. Januar 2017

Vorgangsnummer 2016-10-01-D-261

IQWiG Bericht Nr. 471

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
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die jetzige frühe Nutzenbewertung ist bereits die dritte Indikation für Crizotinib nach den Verfahren zum Zusatznutzen in der Erst- und in der Zweitlinientherapie des ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Nach der vorhergehenden Zulassungen wurde Crizotinib jetzt zugelassen für die Therapie des ROS1-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Der G-BA hat mehrere Subgruppen nach Allgemeinzustand und Komorbidität der Patienten gebildet und das IQWiG mit dem Bericht

beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Patienten		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
nicht vorbehandelt	ECOG 0,1,2	Platinhaltige Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-
	ECOG 2	Alternative: Gemcitabin oder Vinorelbin	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-
vorbehandelt		Docetaxel oder Pemetrexed	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-
	für Docetaxel oder Pemetrexed nicht geeignet	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

Crizotinib ist ein wirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem, ROS1-positivem Lungenkarzinom. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien und der klinischen Realität in Deutschland.
- Basis der Zulassung sind zusammenfassende Daten aus nicht randomisierten Studien zum Einsatz von Crizotinib in der Erstlinie (31 Patienten) und ab der Zweitlinie (235 Patienten). Die Remissionsraten lagen zwischen 70 und 80%. Die Daten einer aktuellen Analyse von Patienten aus Deutschland und Spanien bestätigen diese Daten.
- Die Remissionen erscheinen nachhaltig. Allerdings liegen belastbare Daten zum progressionsfreien Überleben, zur Gesamtüberlebenszeit und zur Lebensqualität nicht vor. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren unter Crizotinib selten.

Crizotinib ist das wirksamste Arzneimittel beim ROS1-positiven NSCLC. Die Durchführung randomisierter Studien ist bei dem sehr seltenen Krankheitsbild nicht realistisch. Bereits jetzt erscheint die Zahl der an der Nutzenbewertung beteiligten Personen höher als die Zahl der pro Jahr in Deutschland zu behandelnden Patienten.

Der Zusatznutzen beim ROS1-positiven NSCLC ist nicht exakt quantifizierbar.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweihäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren [1].

Haupttrisikofaktor ist Rauchen. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem relevanten Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit den Zielen der Linderung von Symptomen und einer Verlängerung der Überlebenszeit. Prädiktive Parameter sind Histologie und genetische Aberrationen. Zur Behandlung stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, Kinase-Inhibitoren, Immunonkologika und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die krebsspezifische Mortalität des Lungenkarzinoms mit über 80% weiterhin sehr hoch.

Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumorthherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die präzisere Diagnostik auf der Basis histologischer und genetischer Marker hat die Therapiealgorithmen grundlegend geändert. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [3].

Für ALK-positive Lungenkarzinome wird für die Erstlinientherapie jetzt Crizotinib empfohlen, gefolgt von Ceritinib in der Zweit- und platinhaltiger Chemotherapie in der Drittlinientherapie.

3. Stand des Wissens

Bei etwa 1% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und bis zu 3% der Patienten mit Adenokarzinom der Lunge ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement mit Beteiligung des *ROS1* Gens nachweisbar [4]. Mindestens 10 *ROS1*-Fusionsvarianten sind klinisch relevant. Beteiligt sind u. a. *CD74*, *CDL34A2*, *EZR* und *TPM3*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von *ROS1* (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase). Der Nachweis von *ROS1*-Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom und jüngerem Lebensalter. *ROS1*-Translokationen definieren einen eigenen genetischen Subtyp, können aber gemeinsam mit anderen onkogenen Aberrationen auftreten [].

Die Kinase-Domänen von *ROS1*- und *ALK* sind zu 77% identisch. Crizotinib bindet an diese Domänen mit hoher Affinität. Deshalb liegt es nahe, bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC wirksame Tyrosinkinase-Inhibitoren auch bei *ROS1*-positiven Patienten einzusetzen.

Auf der Basis nicht-randomisierter Studie wurde Crizotinib im März 2016 von der FDA und im August 2016 von der EMA beim *ROS1*-positiven NSCLC zugelassen. Ergebnisse klinischer Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Crizotinib bei Patienten mit *ROS1*+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Shaw, 2014 [5]		-	Crizotinib	50	72 ⁸	19,2	85 ¹¹
Dossier Metaanalysen [5 - 11]	nicht vorbehandelt (2 Studien)	-	Crizotinib	31	77		85,7 ¹¹
	vorbehandelt	-	Crizotinib	235	70,7	80 ¹²	82,7 ¹¹

	(8 Studien)						
Michels, 2016 [12]	nicht vorbe-handelt FISH	-	Crizotinib	29	65,5	n. e.	
Michels, 2016 [12]	nicht vorbe-handelt Sequenzierung	-	Crizotinib	18	83,3		

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ¹¹ Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ¹² progressionsfreie Überlebensrate nach 16 Wochen, in %;

Die Daten von Michels et al. sind aus einer deutsch-spanischen Kooperation entstanden [12]. Sie belegen die hohen Ansprechraten. Gleichzeitig zeigen sie, dass die Sequenzierung als diagnostische Methode zu einer höheren Spezifität in der Auswahl der für Crizotinib geeigneten Patienten führen kann.

4. Dossier und Bewertung von Crizotinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung des G-BA entspricht weitgehend dem Stand des Wissens, den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien und der Behandlungsrealität in Deutschland. Die Option unterschiedlicher Behandlung von Patienten im Stadium ECOG 2, auch in Abhängigkeit von spezifischer Komorbidität entspricht den Empfehlungen und dem Inhalt früherer Stellungnahmen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.

Zusätzlich zur Chemotherapie stehen mit den zugelassenen Anti-PD1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit NSCLC, einschl. Patienten mit ROS1-positivem Lungenkarzinom, auch Arzneimittel der modernen Immuntherapie zur Verfügung.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung für nicht-vorbehandelte Patienten sind die beiden einarmigen Studien A8081001 [5] und Goto 2016 [6] mit insgesamt 31 Patienten. Grundlage der Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten sind die Daten von acht einarmigen Analysen, z. T. prospektiv, z. T. aber auch retrospektiv erfasst [5-11]. Die Studien wurden zum Teil in Peer-Review-Journals, z. T. als Abstract publiziert. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind diese einarmigen Studien als Metaanalyse zusammengefasst.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. Die Zahl der nicht-vorbehandelten Patienten ist klein. Die Überlebensrate nach 1 Jahr ist hoch.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) aller Patienten in der Analyse von Shaw et al. war mit 19,2 Monaten ungewöhnlich lang für Patienten mit NSCLC. In der Analyse von Michels et al. war das mediane PFÜ zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht. Die Zusammensetzung der Population vorbehandelter Patienten und die Erfassung des Endpunktes progressionsfreies Überleben ist sehr heterogen.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsraten liegen zwischen 70 und 80%. Die Ergebnisse sind in allen publizierten Studien ähnlich.

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

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome liegen keine systematisch erfassten Daten vor.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die in den einarmigen, z. T. retrospektiven Studien bei ROS1-positiven Patienten erfassten Nebenwirkungen sind in Art, Häufigkeit und Intensität mit den Nebenwirkungen beim Einsatz von Crizotinib beim ALK-positiven NSCLC vergleichbar. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 sind Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG lehnt die Argumentation des pU ab, nach der sich Ergebnisse aus den RCT beim ALK-positiven NSCLC auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC übertragen lassen. Ein positiver Zusatznutzen wird in keiner Patientenpopulation gesehen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Crizotinib führt beim ROS1-positiven NSCLC zu hohen Remissionsraten und langem progressionsfreiem Überleben. Daten prospektiver Studien zur Wirksamkeit von Zytostatika, auch den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Arzneimittel, liegen nicht vor.

Eine retrospektive Analyse koreanischer Patienten zur Wirksamkeit von Pemetrexed in der Zweit- und Drittlinientherapie bei 82 Patienten mit ROS1-positivem Adenokarzinom zeigte eine Remissionsrate von 60% [13]. Eine ähnlich hohe Remissionsrate von 57,5% wurde in einer ebenfalls retrospektiven Studie aus Taiwan bei 19 Patienten mit ROS1-positivem Adenokarzinom unter einem Pemetrexed-haltigen Regime beobachtet. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 7,5 Monaten [14].

Auf der Basis der vorliegenden Daten ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem Lungenkarzinom für den deutschen Versorgungskontext nicht möglich.

6. 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 Februar 2016. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Masters GA, Temin S, Azzoli CG et al.: Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.1342](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1342)
4. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. Sci Transl Med 5:2095q153, 2013. DOI: [10.1126/scitranslmed.3006802](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802)
5. Shaw, AT, Ou, SH, Bang, YJ et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 371:1963-1971, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1406766](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766)
6. Goto, K, Yang, JC, Kim, D-W et al.: Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients with ROS1-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Poster presented at 52nd ASCO Annual Meeting, Abstract, 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/content/168126-176>
7. Chiari, R, Buttitta, F, Iacono, D et al.: Dramatic response to crizotinib in ROS1 fluorescent in situ hybridization- and immunohistochemistry-positive lung adenocarcinoma: A case series. Clin Lung Cancer 15: :470-474, 2014. DOI: [10.1016/j.clcc.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.06.004)
8. Mazières, J, Zalcman, G, Crino et al.: Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol 33:992-999, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.58.3302](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3302)
9. Moro-Sibilot, D, Faivre, L, Zalcman, G et al.: Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary Results of the ACSÉ Phase II Trial. J Clin Oncol 33:8065, 2015. <http://meetinglibrary.asco.org/content/151264-156>
10. Oz, B, Batur, S, Eralp, Y et al.: Clinicopathological data of advanced NSCLC patients with ROS1 gene rearrangement and of clinical responses to crizotinib in Turkey. J Thorac Oncol 10:695, 2015. [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30012-0/pdf](http://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30012-0/pdf)
11. Scheffler, M, Schultheis, A, Teixido, C, Michels, S, Morales-Espinosa, D, Viteri, S, et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. Oncotarget 6:10577-10585, 2015. DOI: [10.18632/oncotarget.3387](https://doi.org/10.18632/oncotarget.3387)
12. Michels S, Massuti B, Sebastian M et al.: EUCROSS: A European phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations - Preliminary results. DGHO Jahrestagung, Abstract V676, 2016. https://issuu.com/kargerpublishers/docs/ort_s3_16_dgho_abstractband_issuu
13. Kim HR, Lim SM, Kim HJ et al.: The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. Ann Oncol. 24:2364–2370, 2013. DOI: [10.1093/annonc/mdt220](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt220)
14. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG et al.: Efficacy of Pemetrexed-Based Chemotherapy in Patients with ROS1 Fusion-Positive Lung Adenocarcinoma Compared with in Patients Harboring Other Driver Mutations in East Asian Populations. J Thorac Oncol 11:1140-1152, 2016. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.03.022](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.022)

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



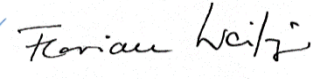
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand