

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	08. März 2013
Stellungnahme zu	Crizotinib, Nr. 151, A12-15, Version 1.0, 13.02.2013
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lungenkrebs ist die dritthäufigste Krebserkrankung sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Rund 34.000 Männer und 15.500 Frauen erkrankten im Jahr 2008 an Lungenkrebs, ca. 29.500 Männer und 13.000 Frauen verstarben daran. Lungenkrebs ist mit einem Anteil von 26 % weiterhin mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern und mit einem Anteil von 13 % die dritthäufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland. Die Prognose für Lungentumore ist ungünstig: In Deutschland liegt das Fünf-Jahres-Überleben für Männer bei 15 % und für Frauen bei 19 %. Die Stadienverteilung ist bei Männern und Frauen recht ähnlich und durch einen hohen Anteil an T4-Stadien (ca. 40 %) gekennzeichnet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren für Männer und bei 68 Jahren für Frauen und entspricht etwa dem für Krebserkrankungen insgesamt (Krebs in Deutschland 2007/2008, RKI) (1).</p> <p>Bei 80 % bis 85 % der Lungenkrebspatienten besteht ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC). Die Behandlung metastasierter NSCLC erfolgt in palliativer Intention und hat eine Verlängerung der Überlebenszeit mit Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere der bei NSCLC stark ausgeprägten tumorassoziierten Symptomatik als Ziel. Standardtherapie für Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand mit unmutiertem EGF-Rezeptor (EGFR) ist eine platinbasierte Chemotherapie (2). Bei den 10–15 % Patienten mit mutiertem EGFR bewirkt eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung mit den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Gefitinib oder Erlotinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie höhere Ansprechraten sowie längeres progressionsfreies Überleben (PFS) (3) und wird bei diesen in der Erstlinientherapie eingesetzt. Als Zweitlinientherapie wird in der Regel bei unmutiertem EGFR eine Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed durchgeführt, bei TKI-vorbehandelten Patienten mit mutiertem EGFR eine platinbasierte Chemotherapie (2). Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Performance Status (PS) 3–4) gilt die symptomatische Behandlung im Sinne der „Best Supportive Care“ (BSC) als Standard.</p> <p>Die platinbasierte Erstlinienchemotherapie bewirkt Ansprechraten um 19 % (15–32 %) mit einem PFS von 3–6 Monaten; das Gesamtüberleben (OS) wird hierdurch moderat auf 8–12 Monate verbessert (4–6). Die Behandlung EGFR-mutierter Patienten mit Gefitinib oder Erlotinib bewirkt verglichen mit platinbasierter Chemotherapie höhere Remissionsraten und ein längeres PFS. Eine OS-Verlängerung wird nur in einem kleineren Studienkollektiv beschrieben (7), die Überlebenszeitanalysen sind jedoch infolge von Crossover-Raten zwischen 65 % und 95 % von begrenzter Aussagekraft (3;4).</p> <p>Eine Zweitlinienchemotherapie von Patienten mit NSCLC und nicht mutiertem EGFR bewirkt eine moderate Verlängerung des OS und Verbesserung von krankheitsassoziierten Symptomen. In einem Kollektiv mit gutem Allgemeinzustand (90 % PS 0–1) liegt die Ansprechrate in einer Metaanalyse bei 7–15 %, das PFS bei 13 Wochen, das OS bei 36 Wochen (8).</p> <p>Patienten, die von einer Crizotinib-Therapie einen Nutzen haben, sind in der Regel chemotherapeutisch vorbehandelt und die Tumoren weisen meist keine EGFR-Mutation auf, da ALK-Mutationen und EGFR-Mutationen sehr selten zusammen vorkommen. Zum Einfluss der ALK-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mutation auf die Prognose beim NSCLC-Patienten vor Einführung von Crizotinib gibt es nur eine vergleichende Untersuchung an einem kleinen Kollektiv. Danach besteht im PFS kein signifikanter Unterschied zu unmutierten Patienten, das PFS ist im Vergleich zu EGFR-mutierten Patienten jedoch kürzer. Das OS unterscheidet sich nicht signifikant (9).</p> <p>Auch Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (PS 3–4), die für eine Zweitlinienchemotherapie nicht geeignet sind, sind gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung von der Bewertung betroffen (10).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 33</p> <p>Dossier Nutzen- bewertung pU Modul 4 A, S. 28</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Docetaxel- oder Pemetrexed-Monotherapie) entspricht dem Standard einer Zweitlinientherapie für Patienten, bei denen eine Chemotherapie grundsätzlich angezeigt ist und die sich für eine solche eignen. Bei denen, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind, ist BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie. Zu widersprechen ist der Aussage im Dossier des pU: „Der behördlich attestierte Nutzen für eine Population ist automatisch auch ein Zusatznutzen, wenn wie im vorliegenden Fall, bislang keine mit einem Nutzen assoziierte Therapieoption besteht.“, da der grundsätzliche Nutzen eines BSC bzw. palliativmedizinischer Maßnahmen nicht in Frage steht (11) und diese Aussage des pU darüber hinaus den Nutzen von Crizotinib nicht adäquat gegen dessen Toxizität abwägt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 43</p>	<p><u>Studienpopulationen</u></p> <p>Die Unterscheidung von Patientengruppen in der Nutzenbewertung des IQWiG ist nachvollziehbar und klinisch relevant. Die Zuordnung eines individuellen Patienten zur „BSC-Population“ lässt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich aber nicht nur am ECOG-Status festmachen, sondern kann auch auf einer subjektiven klinischen Entscheidung basieren.</p> <p>Zusätzlich hätte ein Vergleich von Patienten mit einer Vortherapie im Vergleich zu Patienten mit mehr als einer Vortherapie durchgeführt werden müssen.</p> <p>Einschlusskriterium für die Studie 1007 war („1 prior chemotherapy platinum-based“) keine Vorbehandlung mit Crizotinib. Die Studie stratifizierte nach Vorbehandlung mit oder ohne EGFR-TKI. Diese Konstellation – Behandlung mit TKI wegen EGFR-Mutation –, kommt jedoch bei Patienten mit ALK-mutierten Tumoren kaum vor.</p> <p>Die arzneimittelrechtliche Zulassung fordert ein „akkurates und validiertes ALK-Nachweisverfahren“. Mit der in der Studie 1007 verwandten Methodik (2-Punkt-FISH break-apart-Sonde) werden neben unterschiedlichen ALK-EML4-Rearrangements auch ALK-Rearrangements mit anderen Genen detektiert, deren Bedeutung für das Ansprechen auf Crizotinib unbekannt ist. Eine methodisch eindeutige Definition der Mutation ALK-positiv und Validierung der Methoden (FISH 2-Punkt-Sonde vs. FISH 3-Punkt-Sonde vs. Immunhistochemie vs. RT-PCR) in Korrelation zur klinischen Wirksamkeit lässt eine genauere Eingrenzung der Crizotinib-Zielgruppe erwarten mit dann höherer Ansprechwahrscheinlichkeit (12).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 44	<p>Die Einteilung des G-BA, „Patienten, bei denen keine Chemotherapie mehr angezeigt ist, dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status (PS) 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein“ ist klinisch sinnvoll. Ein PS von 2 allein bedingt nicht die Eignung für eine Chemotherapie. So können Patienten mit schwerer Organerkrankung Ausschlussgründe haben, die nicht einen PS von 3 oder 4 bewirken. Der Bewertung des IQWiG zu den Einschlusskriterien und zur Stratifizierung wird zugestimmt.</p> <p><u>Verzerrungspotential</u></p> <p>Den Bewertungen des IQWiG zum Verzerrungspotential stimmen wir zu. Dies gilt auch für die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie 1007. Das Verzerrungspotential ist vor allem erhöht durch das offene Studiendesign und die hohe – in dieser Situation allerdings unvermeidbare – Rate (62 %) an Crossover infolge der auch in den vorausgegangenen Phase-I/II-Studien nachgewiesenen, signifikant besseren objektiven Ansprechrate (Objective response rate, ORR) gegenüber der Chemotherapie. Dies führt auch zur Verzerrung unerwünschter Ereignisse und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Kritik des IQWiG an unvollständiger Auswahl berichteter Endpunkte, insbesondere auch der beim NSCLC besonders relevanten „patient-reported outcomes“ (PROs), wird gestützt durch die registrierten sekundä-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3–5, S. 18–25, S. 46–52	<p>ren Endpunkte (www.clinicaltrials.gov). So wird beispielsweise über den sicherheits- und patientenrelevanten Endpunkt Verlängerung der QT-Zeit nicht berichtet (s. auch unter „Nebenwirkungen“).</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>In der zur Nutzenbewertung ausschließlich herangezogenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (Studie 1007) wurde als patientenrelevanter Endpunkt das OS untersucht. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OS wurde bisher nicht gezeigt im Vergleich zwischen der Gruppe, die eine Monotherapie mit Crizotinib erhielt, und der, die mit Docetaxel oder Pemetrexed behandelt wurde. Die AkdÄ stimmt deshalb der Bewertung des IQWiG zu: Ein Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel/Pemetrexed) für das OS ist nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe eines krankheitsspezifischen Instruments (EORTC QLQ-30) erhoben. Demnach waren die Ergebnisse für die Crizotinib-Gruppe in fünf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von sechs sogenannten Subskalen besser. Bei drei dieser Subskalen waren die Unterschiede zwischen den Gruppen aber so klein, dass sie nicht als patientenrelevant erachtet wurden. Bewertbare Auswertungen für die bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC besonders relevanten PROs, beispielweise durch detaillierte Analysen der im EORTC QLQ-LC13 erfassten Symptome, fehlen im Dossier des pU. In Anbetracht der beschriebenen Unsicherheit der Ergebnisse geht das IQWiG hier von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus. Dessen Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Abwägung von Nutzen und Schaden bzw. Risiken nur anhand einer einzigen Studie (Studie 1007) führt zu einer geringen Ergebnissicherheit hinsichtlich der Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens. Der mögliche Patientenwechsel in die Phase-I/II-Studie 1005 nach Progress unter Chemotherapie erhöht das Verzerrungspotential hinsichtlich unerwünschter Ereignisse und Lebensqualität noch weiter. Angesichts der beobachteten hohen Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter Crizotinib – beispielsweise teils letal verlaufende Pneumonitis und Arrhythmie sowie häufige Hepatotoxizität – sind die Daten der noch nicht vollständig abgeschlossenen Studien (vor allem der vom IQWiG bewerteten Studie PROFILE 1007) zeitnah vorzulegen und auszuwerten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Nutzenbewertung pU, Modul 4A, S. 103</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 9, 15, 36–37, 43, 46, 56, 59–61</p>	<p>Wie oben bereits angeführt, wurde in der Nutzenbewertung der vom pU registrierte (www. clinicaltrials.gov), sicherheitsrelevante sekundäre Endpunkt QTc-Verlängerung nicht berücksichtigt. Wie im Dossier des pU vermerkt, trat eine therapiebedingte letale Arrhythmie im Crizotinib-Arm auf. Unter der Therapie mit Crizotinib traten bei 3,5 % der Patienten eine QT-Zeit-Verlängerung und bei 2,9 % eine Synkope auf. Im Chemotherapie-Arm wurde über diese unerwünschten Ereignisse nicht berichtet.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrate (ORR)</u></p> <p>Der pU bewertet im Dossier die Endpunkte PFS und ORR als patientenrelevant und als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Das IQWiG zieht diese Endpunkte nicht für die Bewertung heran und begründet dies mit dem Fehlen von Belegen für die Patientenrelevanz und mit fehlender Validierung der Surrogatendpunkte für diese Erkrankung. Es ist richtig, dass weder PFS noch ORR bisher als patientenrelevante Surrogatendpunkte beim NSCLC validiert wurden (13;14) Deshalb ist – trotz bemerkenswert positiver und konsistenter Ergebnisse (ORR, PFS) unter Crizotinib in unkontrollierten Phase-I/II-Studien als Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem NSCLC – dieser Bewertung durch das IQWiG grundsätzlich zuzustimmen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 25–30 IQWiG Dossier- bewertung, S. 30–31, 55–58	<p><u>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</u></p> <p>Der formalen Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie der Prüfung der Vollständigkeit – hinsichtlich der für die Bewertung relevanter Nutzen- und Schadensaspekte eingeschlossenen Endpunkte – durch das IQWiG kann gefolgt werden.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der IQWiG-Bewertung, dass in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhalt für einen Zusatznutzen von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie besteht, wird zugestimmt. Die AkdÄ hält jedoch das Ausmaß dieses Zusatznutzens aufgrund der unvollständigen Auswertung der Studie 1007 für derzeit nicht quantifizierbar.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Bisher liegen aus randomisierten, kontrollierten Studien der Phase III für Crizotinib keine Ergebnisse vor, die einen Vorteil dieses Wirkstoffs hinsichtlich des OS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie überzeugend belegen.</p> <p>Der IQWiG-Bewertung, dass signifikante Vorteile in der ORR und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im PFS alleine betrachtet keinen patientenrelevanten Zusatznutzen ergeben, wird zugestimmt. Für Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, besteht ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies resultiert vor allem aus einer besseren Symptomkontrolle, da sowohl in den klinischen Studien der Phase I/II als auch in der vom IQWiG bewerteten Phase-III-Studie eine deutlich höhere ORR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen wurde, die sich aus klinischer Sicht sehr wahrscheinlich auch auf die beim NSCLC ausgeprägte tumorassoziierte Symptomatik positiv auswirkt. Gleichzeitig besteht aber auch ein Anhaltspunkt für einen Schaden durch höhere Toxizität im Vergleich zur gewählten Chemotherapie. Sowohl die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. den PROs als auch die zur Toxizität sind vorläufig und unvollständig. Eine endgültige Abwägung von Nutzen und Schaden ist deshalb noch nicht möglich.</p> <p>Für Patienten mit vorbehandeltem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (BSC-Population), wurden vom pU keine Daten vorgelegt.</p> <p>Auf der Basis der bisher vorliegenden Ergebnisse und der methodischen Festlegungen stimmen wir der Bewertung des IQWiG „Zusatznutzen nicht belegt für die Chemotherapie-Population und nicht belegt für die BSC-Population“ zu. Trotzdem ist aus Sicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der AkdÄ, auch bei Abwägung gegen die Toxizität von Crizotinib, bei erneuter Bewertung – basierend auf vollständigen Daten aus der Studie 1007 – ein Anhalt für einen (derzeit nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen von Crizotinib zu erwarten.</p> <p><u>Begründet wird dies wie folgt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Die kleine Subgruppe der ALK-positiven NSCLC ist anhand eines Biomarkers (Genrearrangements von ALK) eindeutig zu identifizieren. Eine Erhöhung der prädiktiven Aussagekraft durch Vergleich und Validierung der verschiedenen Nachweismethoden ist erforderlich (vgl. S. 6).</u> • <u>Für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC sind derzeit keine gut wirksamen medikamentösen Therapieoptionen verfügbar.</u> • <u>Unkontrollierte Phase-I/II-Studien und vorläufige Ergebnisse der Phase-III-Studie (1007) haben patientenrelevante Erkenntnisse für eine, der konventionellen Chemotherapie überlegene Wirksamkeit (Verbesserung von ORR und PFS) ergeben.</u> • Auch die kürzlich auf dem ESMO-Kongress 2012 berichteten Daten zur Kontrolle lungenkrebsspezifischer Symptome, die einen Vorteil im Crizotinib-Arm zeigen, halten wir für patientenrelevant (15). 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Deshalb sollte</u> die Bewertung des Zusatznutzens („nicht belegt“) auf ein Jahr begrenzt werden und nach Vorlage der endgültigen Daten durch den pU – insbesondere der relevanten Sicherheits- und gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdaten – erneut vorgenommen werden. Dann könnten auch die von der European Medicines Agency im Rahmen der „conditional marketing authorization“ angeforderten Ergebnisse der Phase-III-Studie (1007) bewertet werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2007/2008 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.:

http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile. 8.

Ausgabe 2012. Zuletzt geprüft: 1. März 2013.

2. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii56-vii64.

3. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866-2874.

4. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995; 311: 899-909.*
5. *Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.*
6. *EMA: Xalkori - crizotinib: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf. Stand: Juli 2012, Procedure No: EMEA/H/C/002489. Zuletzt geprüft: 1. März 2013.*
7. *Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al.: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380-2388.*
8. *DiMaio M, Chiodini P, Georgoulas V et al.: Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 1836-1843.*
9. *Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al.: Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009; 27: 4247-4253.*
10. *Shaw AT, Engelman JA: ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future. J Clin Oncol 2013.*
11. *Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al.: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733-742.*
12. *Kwak EL: More on crizotinib. N Engl J Med 2011; 364: 776-777.*
13. *Sherrill B, Kaye JA, Sandin R et al.: Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. Onco Targets Ther 2012; 5: 287-296.*
14. *Garon EB: Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2012; 77: 475-481.*
15. *Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al.: Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). ESMO Kongress. Wien, 28. September-2. Oktober 2012; Abstract 2862.*