

IQWiG-Berichte – Nr. 471

Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A16-62
Version: 1.0
Stand: 22.12.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.09.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-62

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Martina Markes
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Ceritinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Ceritinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.1.2 Studiencharakteristika	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	22
2.3.2.3 Ergebnisse	25
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	28
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	29
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	31
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	31
2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	32
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool	32
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	32
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	32
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	32
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	34

2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	34
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	34
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	34
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	35
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	37
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	37
2.6.2.3.2	Studienpool	38
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	39
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	39
2.6.2.4.3	Ergebnisse	40
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	47
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	47
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	47
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	47
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	49
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	49
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	49
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	50

3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	53
3.2.1	Behandlungsdauer	54
3.2.2	Verbrauch	54
3.2.3	Kosten.....	54
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	54
3.2.6	Versorgungsanteile	55
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	55
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	56
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	56
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	57
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
5	Literatur	61
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ASCEND-5	68
	Anhang B – Rücklaufquote zum LCSS-Fragebogen in der Studie ASCEND-5.....	70
	Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	71
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ceritinib	5
Tabelle 3: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ceritinib	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	18
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	20
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	21
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	22
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	23
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	26
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	30
Tabelle 16: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 17: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	56
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	58
Tabelle 20: Rücklaufquote (LCSS-Fragebogen) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	70
Tabelle 21: Häufige UE (PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	71
Tabelle 22: Häufige SUE (PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	73

Tabelle 23: Häufige schwere UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	75
Tabelle 24: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	68
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBI	Average Symptom Burden Index
BSC	Best supportive Care
CONSORT	Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
LENS	Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	Progression free Survival
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ceritinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.06.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.12.2015 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2016 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ceritinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ceritinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ceritinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 30.06.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A15-24 bewertet. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.12.2015 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2016 aus. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Ceritinib wird laut zugelassenem Anwendungsgebiet bei Patienten angewendet, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. Zu Beginn des ersten Verfahrens war Crizotinib erst ab der 2. Therapielinie zugelassen und Ceritinib damit erst ab der 3. Therapielinie. Zwischenzeitlich hat sich infolge einer Zulassungserweiterung von Crizotinib am 23.11.2015 auf die Erstlinientherapie auch das Anwendungsgebiet von Ceritinib erweitert, und zwar auf den Einsatz ab der 2. Therapielinie. Gemäß Auftrag des G-BA bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung von Ceritinib jedoch ausschließlich auf die Therapiesituation, in der die Patienten vor der Behandlung mit Crizotinib bereits mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt worden sind. Dies entspricht dem Gegenstand der ersten Nutzenbewertung von Ceritinib.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patienten unterschieden, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt und solchen Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt. Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus dieser Unterscheidung der Patientengruppen ableiten. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ceritinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^c	Docetaxel oder Pemetrexed
2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^d	BSC ^e
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden. b: 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 fett markiert. c: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2 d: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2 e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie ASCEND-5 eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die sowohl mit einer platin-basierten Chemotherapie als auch mit Crizotinib vorbehandelt waren. Es wurden 231 Patienten randomisiert, davon 115 Patienten in den Ceritinib-Arm und 116 Patienten in den Chemotherapiearm. Ob die Patienten im Chemotherapiearm Docetaxel oder Pemetrexed erhielten war die Entscheidung des Arztes. Patienten im Ceritinib-Arm erhielten eine tägliche Dosis von 750 mg Ceritinib oral. Patienten im Chemotherapiearm erhielten alle 3 Wochen entweder 75 mg/m² Körperoberfläche Docetaxel oder 500 mg/m² Körperoberfläche Pemetrexed, jeweils als Infusion. Die Behandlungen erfolgten jeweils gemäß Zulassung. Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war, beispielsweise Progression. Die Patienten beider Behandlungsarme konnten die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus

erhalten. Im Chemotherapiearm konnten die Patienten beim Eintritt der Progression zu einer Behandlung mit Ceritinib wechseln.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die mediane Behandlungsdauer war in der Studie ASCEND-5 im Ceritinib-Arm mit 30,3 Wochen deutlich länger als im Chemotherapiearm mit 6,3 Wochen. Der Unterschied in den Behandlungsdauern ist auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten insbesondere aufgrund von Progression zurückzuführen. 64,7 % der Patienten aus dem Chemotherapiearm wechselten auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ASCEND-5 als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4) sowie Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Therapiewechsel vom Chemotherapie- in den Ceritinib-Arm (64,7 %) als hoch eingeschätzt, für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Abbruch wegen UE zusätzlich aufgrund potenziell informativer Zensierung.

Der pU legt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils Responderanalysen vor. Dabei wurde jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um einen validierten Schwellenwert gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium betrachtet. Eine Verschlechterung wurde nur dann als dauerhaft und damit als Ereignis bewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Verschlechterung (Response) zum Zeitpunkt der letzten Messung im Beobachtungszeitraum vorlag. Die Endpunkte wurden mittels verschiedener Fragebögen erhoben. Aufgrund des Designs der Studie ASCEND-5 sind diese Daten jedoch nicht sinnvoll interpretierbar.

Zwischen den Therapiearmen ist bereits zu frühen Erhebungszeitpunkten die Anzahl an Patienten, die den jeweiligen Fragebogen ausgefüllt haben, im Chemotherapiearm deutlich geringer als im Ceritinib-Arm. Denn designbedingt wurde bei einem deutlichen Anteil der Patienten im Chemotherapiearm keine Folgerhebung durchgeführt, weil die Patienten dafür aufgrund der frühen Progression nicht lange genug beobachtet wurden. So lagen beispielsweise für den Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) bereits zum Zeitpunkt der 2. Datenerhebung nur für 76,7 % der Patienten Daten vor, zum 3. Zeitpunkt für weniger als die Hälfte der Patienten und zum 4. Zeitpunkt für nur noch ca. ein Viertel der Patienten. Im Ceritinib-Arm waren es hingegen noch ca. 90 % (2. und 3. Erhebungszeitpunkt) und ca. drei Viertel zum 4. Erhebungszeitpunkt. Dass bereits zu einem frühen Zeitpunkt insbesondere im Chemotherapiearm nur für wenige Patienten Daten vorlagen kann dazu führen, dass in der

Studie ASCEND-5 eine einmalige oder temporäre Verschlechterung um den entsprechenden Schwellenwert fälschlicherweise als dauerhafte Verschlechterung gewertet wurde. Letztendlich kann dies dazu führen, dass der angestrebte Vergleich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung tatsächlich nicht untersucht wurde, sondern eher ein Vergleich zwischen der Zeit bis zu dauerhaften Verschlechterung (Ceritinib-Arm) und der Zeit bis zur einmaligen oder temporären Verschlechterung (Chemotherapiearm).

Auch für die anderen in der Studie ASCEND-5 eingesetzten Fragebögen zur Erhebung von Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität unterschieden sich die in der Überlebenszeitanalyse berücksichtigten Patienten (mit Informationen zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Zeitpunkt) um ca. 15 bis 21 Prozentpunkte zwischen den Therapiearmen. Auch wenn die Patienten, von denen schon zu Anfang kein beantworteter Fragebogen oder kein Wert zu einem späteren Erhebungszeitpunkt vorlag, in die entsprechenden Überlebenszeitanalysen eingeschlossen wurden, ging durch sie de facto keine zusätzliche Information in die Analysen ein.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik, Gesundheitszustand

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Für diese Endpunkte ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Spezifische UE

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden keine Auswertungen zu spezifischen UE herangezogen, da der pU hierzu nur selektive Auswertungen vorgelegt hat.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte.

Zusammenfassend gibt es für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ceritinib.

Tabelle 3: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^b	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^c	Best supportive Care ^d	Zusatznutzen nicht belegt

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 fett markiert.

b: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2

c: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2

d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Ceritinib wird laut zugelassenem Anwendungsgebiet bei Patienten angewendet, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden [3]. Zu Beginn des ersten Verfahrens war Crizotinib erst ab der 2. Therapielinie zugelassen und Ceritinib damit erst ab der 3. Therapielinie. Zwischenzeitlich hat sich infolge einer Zulassungserweiterung von Crizotinib am 23.11.2015 auf die Erstlinientherapie auch das Anwendungsgebiet von Ceritinib erweitert [4], und zwar auf den Einsatz ab der 2. Therapielinie. Gemäß Auftrag des G-BA bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung von Ceritinib jedoch ausschließlich auf die Therapiesituation, in der die Patienten vor der Behandlung mit Crizotinib bereits mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt worden sind. Dies entspricht dem Gegenstand der ersten Nutzenbewertung von Ceritinib [4,5].

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patienten unterschieden, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt und solchen Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt. Für die Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, die sich aus dieser Unterscheidung der Patientengruppen ableiten. Tabelle 4 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ceritinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^c	Docetaxel oder Pemetrexed
2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^d	BSC ^e

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden.
b: 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 fett markiert.
c: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2
d: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2
e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Formulierung von 2 Fragestellungen stimmt grundsätzlich mit dem pU überein. Allerdings untersucht der pU die Fragestellung 2 nicht, da sich seiner Auffassung nach der Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) implizit aus dem Zusatznutzen von Ceritinib versus Docetaxel oder Pemetrexed ergebe.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ceritinib (Stand zum 26.09.2016)
- bibliografische Recherche zu Ceritinib (letzte Suche am 02.09.2016)
- Suche in Studienregistern zu Ceritinib (letzte Suche am 02.09.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ceritinib (letzte Suche am 21.10.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ASCEND-5	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Ceritinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed (im vorliegenden Bericht als „Chemotherapie“ bezeichnet) besteht aus der Studie ASCEND-5. Diese Studie schließt auch der pU ein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreibt die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASCEND-5	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die bereits mit 1 oder 2 Chemotherapien (mind. einer platinbasierten) sowie Crizotinib vorbehandelt sind und mit einem ECOG-PS $\leq 2^b$	▪ Ceritinib (N = 115) ▪ Chemotherapie (N = 116) davon: Pemetrexed (N = 40)^c Docetaxel (N = 73)^c	▪ Screening: 28 Tage ▪ Behandlung: bis zur Tumorprogression^d, inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Therapieabbruch durch Prüfarzt / Patient oder Tod ▪ Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach ca. 196 Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unterschieds für das Gesamtüberleben	99 Zentren in: Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Republik Korea, Libanon, Niederlande, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA 06/2013–laufend (Datenschnitt der Primäranalyse zum 26.01.2016; nach 172 PFS Ereignissen + 12-wöchiger Nachbeobachtung)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand, UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: In den Einschlusskriterien der Studie wird die Bezeichnung WHO-PS als Synonym für den ECOG-PS verwendet. Die angegebenen Definitionen zur Klasseneinteilung entsprechen exakt den ECOG-Kriterien.

c: 3 Patienten mit Randomisierung zur Chemotherapie erhielten keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation.

d: Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Für Patienten im Chemotherapiearm bestand bei Nachweis einer Tumorprogression außerdem die Möglichkeit zu einem Wechsel auf die Behandlung mit Ceritinib.

e: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; mind.: mindestens; N: Anzahl randomisierter Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation – Performance Status

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie	Intervention	Vergleich
ASCEND-5	Ceritinib 750 mg/Tag, oral, mind. 1–2 Stunden nach einer Mahlzeit, Behandlung kontinuierlich Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt; Dosisreduktion unter 300 mg/Tag nicht gestattet	Chemotherapie^a nach Wahl des Prüfarztes, jeweils an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus: ▪ Pemetrexed (500 mg/m², i. v.) oder ▪ Docetaxel (75 mg/m², i. v.) Applikation, Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß Zulassung Zusätzliche Medikation im Pemetrexed-Arm: ▪ Folsäure (0,4 bis 1 mg, oral), täglich 7 Tage vor erster bis 3 Wochen nach letzter Pemetrexed-Dosis ▪ Vitamin B12 (1 mg, i. m.), erste Dosis 7 Tage vor erster Pemetrexed-Dosis, danach Wiederholung alle 9 Wochen bis zum Ende der Chemotherapie ▪ Dexamethason (4 mg 2-mal/Tag, oral), am Tag der Behandlung, sowie ein Tag davor und danach Zusätzliche Medikation im Docetaxel-Arm: ▪ Kortikosteroide (oral) äquivalent zu 2-mal/Tag 8 mg oralem Dexamethason am Tag der Behandlung, sowie ein Tag davor und danach
Vor- und Begleitbehandlung		
Vorbehandlung ▪ vorherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung mit Crizotinib sowie 1 oder 2 Chemotherapie-Regimen, welche eine platinbasierte Chemotherapie einschloss Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ Behandlung mit einem ALK-Inhibitor außer Crizotinib ▪ systemische antineoplastische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit Ausnahme von Crizotinib sowie 1 oder 2 Chemotherapie-Regimen Begleitbehandlung ▪ Medikamente, die für eine bestmögliche unterstützende Behandlung des Patienten erforderlich waren, konnten nach dem Ermessen des behandelnden Arztes eingesetzt werden (z. B. Antiemetika oder Antidiarrhoika) ▪ palliative Radiotherapie, falls vom Prüfarzt als notwendig erachtet ▪ Bisphosphonate Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite, die vor allem über Cytochrom 3A4/5 und / oder Cytochrom 2C9 metabolisiert werden ▪ starke Cytochrom 3A4/5 Inhibitoren oder Induktoren ▪ andere antineoplastische Therapien ▪ Medikamente, deren Anwendung mit einem hohen Risiko einer QTc-Zeit-Verlängerung verbunden ist		
a: Ein Wechsel zwischen Pemetrexed und Docetaxel war nach Beginn der Behandlung nicht mehr möglich. ALK: anaplastische Lymphomkinase; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Bei der Studie ASCEND-5 handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die sowohl mit einer platin-basierten Chemotherapie als auch mit Crizotinib vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 231 Patienten stratifiziert nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS [0 vs. 1 / 2]) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) randomisiert, davon 115 Patienten in den Ceritinib-Arm und 116 Patienten in den Chemotherapiearm. Ob die Patienten im Chemotherapiearm Docetaxel oder Pemetrexed erhielten war die Entscheidung des Arztes. Dabei sollten Patienten, die in einer vorherigen Docetaxel-basierten Chemotherapie eine Progression als bestes Ansprechen hatten Pemetrexed erhalten und umgekehrt.

Patienten im Ceritinib-Arm erhielten eine tägliche Dosis von 750 mg Ceritinib oral. Patienten im Chemotherapiearm erhielten alle 3 Wochen entweder 75 mg/m² Körperoberfläche Docetaxel oder 500 mg/m² Körperoberfläche Pemetrexed, jeweils als Infusion. Die Behandlungen erfolgten jeweils gemäß Zulassung [6-8].

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war, beispielsweise Progression. Der Eintritt der Progression wurde mittels einem unabhängigen Review gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 [9] bestimmt. Die Patienten beider Behandlungsarme konnten die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus erhalten, falls sie nach Ermessen des Prüfarztes davon profitierten. Im Chemotherapiearm konnten die Patienten beim Eintritt der Progression zu einer Behandlung mit Ceritinib wechseln.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ASCEND-5	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ Alle Patienten mit Progression (nach BIRC), und / oder Abbruch der weiteren Studienuntersuchungen werden alle 12 Wochen bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder bis zum Tod nachbeobachtet. ▪ max. bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens
Morbidität	
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ Screening, Zyklus^a 2, 3, danach alle 6 Wochen bis Monat 18, danach alle 9 Wochen bis zur Progression (nach BIRC), Rücknahme der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, Lost-to-Follow-up oder Tod ▪ bei Therapieabbruch während der Behandlungsphase ohne Progression (nach BIRC): weiterhin Nachbeobachtung bis Progression (nach BIRC), Rücknahme der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, Lost-to-Follow-up oder Tod
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30	▪ Screening, Zyklus^a 2, 3, danach alle 6 Wochen bis Monat 18, danach alle 9 Wochen bis zur Progression (nach BIRC), Rücknahme der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, Lost-to-Follow-up oder Tod ▪ bei Therapieabbruch während der Behandlungsphase ohne Progression (nach BIRC): weiterhin Nachbeobachtung bis Progression (nach BIRC), Rücknahme der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, Lost-to-Follow-up oder Tod
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation am Ende der Behandlungsphase ▪ Patienten mit dauerhaftem Therapieabbruch aufgrund eines UE werden bis zum Abklingen oder Verbesserung des Ereignisses nachbeobachtet.
a: Ein Zyklus dauerte 21 Tage. BIRC: Blinded Independent Review Committee; EORTC-QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EORTC-QLQ-C30; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; max.: maximal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus	

Für die Auswertung des Gesamtüberlebens wurden in der Studie ASCEND-5 auch die Daten nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation und gegebenenfalls nach dem Behandlungswechsel von Chemotherapie auf Ceritinib berücksichtigt.

Außer für das Gesamtüberleben war für alle Endpunkte die Dauer der Nachbeobachtung in der Studie ASCEND-5 entweder an die Diagnose einer Progression oder das Ende der randomisierten Studienbehandlung geknüpft. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur

Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum bis zur Progression oder für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie Charakteristika Kategorie	Ceritinib	Chemotherapie
ASCEND-5	N = 115	N = 116
Alter [Jahre], MW (SD)	53 (12)	54 (12)
Geschlecht [w / m], %	59 / 41	53 / 47
geografische Region: n (%)		
Europa	80 (69,6 ^a)	71 (61,2 ^a)
Nordamerika	9 (7,8 ^a)	11 (9,5 ^a)
Asien / Pazifik	26 (22,6 ^a)	34 (29,3 ^a)
Ethnie, n (%)		
weiß	81 (70,4)	68 (58,6)
asiatisch	30 (26,1)	38 (32,8)
andere	4 (3,5 ^a)	10 (8,6 ^a)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIB	1 (0,9)	1 (0,9)
IV	114 (99,1)	115 (99,1)
Erkrankungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	19,4 [5,5; 153,3]	19,8 [6,5; 94,6]
MW (SD)	24,1 (20,4)	24,9 (18,8)
ECOG-PS, n (%)		
0	56 (48,7)	51 (44,0)
1	50 (43,5)	60 (51,7)
2	9 (7,8)	5 (4,3)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	111 (96,5)	113 (97,4)
Plattenepithelkarzinom	0 (0)	2 (1,7)
andere	4 (3,5)	1 (0,9)
Rauchverhalten, n (%)		
Nie-Raucher	71 (61,7)	61 (52,6)
Ex-Raucher	39 (33,9)	51 (44,0)
Raucher	4 (3,5)	1 (0,9)
unbekannt	1 (0,9)	3 (2,6)
Anzahl der antineoplastischen Vorbehandlungen, n (%) ^b		
1	1 (0,9)	0 (0)
2	98 (85,2)	95 (81,9)
3	15 (13,0)	18 (15,5)
> 3	1 (0,9)	3 (2,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Ceritinib	Chemotherapie
ASCEND-5	N = 115	N = 116
Art der vorherigen antineoplastischen Therapie, n (%) ^{b, c}		
Carboplatin	48 (41,7)	50 (43,1)
Cisplatin	76 (66,1)	71 (61,2)
Crizotinib	115 (100)	116 (100)
Hirnmetastasen zu Studienbeginn, n (%)	65 (56,5)	69 (59,5)
Therapieabbruch, n (%) ^d	82 (71,3)	108 (93,1)
Studienabbruch, n (%)	14 (12,2)	10 (8,6)
a: eigene Berechnung b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden. c: Mehrfachnennungen der aufgeführten Therapien möglich. Insgesamt umfassen die aufgeführten Therapien nur eine Auswahl der tatsächlich verabreichten antineoplastischen Vorbehandlungen. d: Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war in beiden Behandlungsarmen eine Progression (Ceritinib: n = 56; Chemotherapie: n = 82). ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die in die Studie ASCEND-5 eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 53 Jahre alt und befanden sich fast ausschließlich im Krankheitsstadium IV. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten hatten sich bereits Hirnmetastasen entwickelt. Im Ceritinib-Arm war der Anteil Patienten mit Therapieabbruch niedriger als im Chemotherapiearm. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war eine Progression.

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie	Ceritinib	Chemotherapie
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
ASCEND-5	N = 115	N = 113
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	30,3 [0,3; 122,9]	6,3 [3,0; 69,1]
Mittelwert (SD)	36,4 (27,3)	13,4 (13,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	10,9 [5,0; 15,9]	9,3 [4,4; 16,1]
Mittelwert (SD)	11,0 (6,7)	10,6 (7,1)
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war in der Studie ASCEND-5 im Ceritinib-Arm mit 30,3 Wochen deutlich länger als im Chemotherapiearm mit 6,3 Wochen. Der Unterschied in den Behandlungsdauern ist auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten insbesondere aufgrund von Progression zurückzuführen. Bei 82 der 116 Patienten (70,7 %) im Chemotherapiearm wurde bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse eine Progression diagnostiziert. Von diesen 82 Patienten wechselten 75 (64,7 % bezogen auf 116 Patienten) auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib.

Im Dossier des pU liegen Angaben zur Beobachtungsdauer ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen führen die Unterschiede in der Behandlungsdauer zu deutlichen Unterschieden der jeweiligen Beobachtungsdauer, da diese nur bis zur Diagnose einer Progression bzw. bis 30 Tage nach letzter Gabe der randomisierten Studienbehandlung vorgesehen war (siehe Tabelle 8).

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASCEND-5	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ASCEND-5 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) und Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UE (SUE)

- schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4)
- Abbruch wegen UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) ^b	SUE	Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	Abbruch wegen UE
ASCEND-5	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja
a: gemessen über die Symptomskalen b: gemessen über die Globalskala und Funktionasskalen c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EORTC-QLQ-C30; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUE	Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	Abbruch wegen UE
ASCEND-5	N	H ^a	– ^b	– ^b	– ^b	H ^c	H ^c	H ^c

a: hoher Anteil Patienten mit Therapiewechsel aus Chemotherapiearm auf Ceritinib (64,7 %)
b: keine verwertbaren Daten vorhanden
c: wegen potenziell informativer Zensierung und hohem Anteil Patienten mit Therapiewechsel aus Chemotherapiearm auf Ceritinib (64,7 %)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EORTC-QLQ-C30; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; N: niedrig; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Gesamtüberleben, Nebenwirkungen

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE, Abbruch wegen UE sowie schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) wird als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Therapiewechsel vom Chemotherapie- in den Ceritinib-Arm (64,7 %) als hoch eingeschätzt, für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Abbruch wegen UE zusätzlich aufgrund potenziell informativer Zensierung.

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils Responderanalysen vor. Dabei wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um einen validierten Schwellenwert gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium betrachtet. Eine Verschlechterung wurde nur dann als dauerhaft und damit als Ereignis bewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die

Verschlechterung (Response) zum Zeitpunkt der letzten Messung im Beobachtungszeitraum vorlag. Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurden die Endpunkte nur bis zur Progression erhoben. Die Beobachtungsdauern unterscheiden sich damit zwischen den Behandlungsarmen deutlich (siehe Tabelle 10). Da ein Zusammenhang zwischen der Progression und den Endpunkten möglich ist, kann von informativen Zensierungen ausgegangen werden. Bei einem Verhältnis der Beobachtungszeit des Chemotherapiearms gegenüber der des Ceritinib-Arms von ca. 21 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt.

Grundsätzlich ist die Erhebung der Zeit bis zur dauerhaften Veränderung klinisch sinnvoll. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Veränderung lassen sich jedoch aufgrund des Studiendesigns nicht sinnvoll interpretieren und sind somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Die Erhebung der Instrumente zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte am 1. Tag von Zyklus 1 (Screening), zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, danach zu Beginn eines jeden zweiten Zyklus (also alle 6 Wochen) bis Monat 18, sowie danach alle 9 Wochen (siehe Tabelle 8). Nach einer Progression erfolgte keine weitere Erhebung.

Der deutliche Unterschied in der Zeit bis zur Progression zwischen den Therapiearmen führte dazu, dass sich die Anzahl an Patienten, die den jeweiligen Fragebogen ausgefüllt haben, bereits zu frühen Erhebungszeitpunkten stark zwischen den Therapiearmen unterscheidet. Dies wird nachfolgend am Beispiel der Rücklaufquoten zum LCSS-Fragebogen beschrieben (siehe Tabelle 20). Beim LCSS-Fragebogen lagen zur zweiten Erhebung (1. Tag von Zyklus 2) im Ceritinib-Arm zu 91,3 % der Patienten unter Risiko (d. h. Patienten die bis dahin noch keine Krankheitsprogression hatten) Angaben vor, während dies im Chemotherapiearm 76,7 % der Patienten waren. Zum dritten Zeitpunkt, also 6 Wochen nach Behandlungsbeginn (1. Tag von Zyklus 3) lagen Angaben von ca. 90 % der Patienten im Ceritinib-Arm und von weniger als der Hälfte (ca. 44 %) im Chemotherapiearm vor. Zum vierten Erhebungszeitpunkt, also 9 Wochen nach Behandlungsbeginn (1. Tag von Zyklus 5), lagen im Chemotherapiearm nur noch die Daten von ca. einem Viertel der Patienten unter Risiko vor, während im Ceritinib-Arm noch für ca. drei Viertel der Patienten unter Risiko Informationen zur Verfügung standen.

Die Daten zur Rücklaufquote zeigen, dass insbesondere im Chemotherapiearm bei einem deutlichen Anteil von Patienten keine dauerhafte Verschlechterung gemessen werden konnte, weil die Patienten dafür aufgrund der frühen Progression nicht lange genug beobachtet wurden. So konnten, anders als im Ceritinib-Arm, im Chemotherapiearm bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Studie keine Folgerhebungen durchgeführt werden. Das kann dazu führen, dass in der Studie ASCEND-5 eine einmalige oder temporäre Verschlechterung um den entsprechenden Schwellenwert fälschlicherweise als dauerhafte Verschlechterung

gewertet wurde. Letztendlich kann dies zu dazu führen, dass der angestrebte Vergleich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung tatsächlich nicht untersucht wurde, sondern eher ein Vergleich zwischen der Zeit bis zu dauerhaften Verschlechterung (Ceritinib-Arm) und der Zeit bis zur einmaligen oder temporären Verschlechterung (Chemotherapiearm).

Die unterschiedlichen Rücklaufquoten führen nicht nur de facto zu einer unterschiedlichen Operationalisierung des Responsekriteriums, sondern auch zu unterschiedlichem Informationsgehalt zwischen den Behandlungsarmen. Über alle Fragebögen hinweg lagen für den Ceritinib-Arm für ca. 90 % bis 93 % der Patienten Informationen zu Behandlungsbeginn und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt vor. Im Chemotherapiearm waren dies ca. 71 % bis 76 %, im weiteren Verlauf lag dieser Anteil wie oben beschrieben noch deutlich darunter. Somit unterschieden sich die in der Überlebenszeitanalyse berücksichtigten Patienten (mit Informationen zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Zeitpunkt) um ca. 15 bis 21 Prozentpunkte zwischen den Therapiearmen. Auch wenn die Patienten, von denen schon zu Anfang kein beantworteter Fragebogen oder kein Wert zu einem späteren Erhebungszeitpunkt vorlag, in die entsprechenden Überlebenszeitanalysen eingeschlossen wurden, ging durch sie de facto keine zusätzliche Information in die Analysen ein.

Die Einschätzung, dass die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur Erfassung der dauerhaften Verschlechterung nicht verwertbar sind, weicht von der des pU ab. Er schließt die Analysen in seine Nutzenbewertung ein und bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit hoch. Das begründet er ausschließlich mit dem offenen Studiendesign und einer potenziell informativen Zensierung aufgrund der Progression.

Weitere Analysen

Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen in den Studienunterlagen auch Analysen zur mittleren Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert in Form von Mixed-Model-for-repeated-Measurements(MMRM)-Analysen vor. Für diese Analysen besteht wie für die Responderanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung das oben beschriebene Problem der hohen differentiellen Anteile an Patienten, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Damit sind die MMRM-Analysen nicht verwertbar. Der pU hat diese Analysen in seiner Bewertung nicht herangezogen.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ceritinib mit Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) für Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten mit verwertbaren Daten sind im Anhang A dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib		Chemotherapie		Ceritinib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
ASCEND-5					
Mortalität					
Gesamtüberleben	115	18,1 [13,4; 23,9] 48 (41,7)	116	20,1 [11,9; 25,1] 50 (43,1)	1,00 [0,67; 1,49]; 0,496
Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^a			keine verwertbaren Daten		
EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen ^a			keine verwertbaren Daten		
LCSS – ASBI ^b			keine verwertbaren Daten		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^a			keine verwertbaren Daten		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung ^a					
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen			keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis ^c					
UE (ergänzend dargestellt)	115	0,1 [0,0; 0,1] 115 (100)	113	0,1 [0,1; 0,2] 112 (99,1)	–
SUE	115	11,9 [9,4; 18,0] 49 (42,6)	113	10,1 [3,5; n. e.] 36 (31,9)	0,69 [0,43; 1,08]; 0,104
schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) ^d	115	2,1 [1,4; 3,4] 89 (77,4)	113	1,1 [0,5; 1,6] 72 (63,7)	0,79 [0,57; 1,08]; 0,133
Abbruch wegen UE	115	n. e. 18 (15,7)	113	n. e. 11 (9,7)	0,89 [0,41; 1,94]; 0,763

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

a: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Eine Verschlechterung um den festgelegten Schwellenwert wurde nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Response zum Zeitpunkt der letzten Messung im Beobachtungszeitraum vorlag. b: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Eine Verschlechterung um den festgelegten Schwellenwert wurde nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Response zum Zeitpunkt der letzten Messung im Beobachtungszeitraum vorlag. c: Es werden UE berücksichtigt, die bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation am Ende der Behandlungsphase auftraten. d: Schwere UE mit Todesfolge wurden in der Studie nicht als UE mit CTCAE-Grad 5, sondern ausschließlich als Todesfälle dokumentiert. Im Studienbericht werden für die MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ n = 1 vs. n = 0 und für die MedDRA SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ n = 1 vs. n = 0 Ereignisse dargestellt. ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Score-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Morbidität

Symptomatik, Gesundheitszustand

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Für diese Endpunkte ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Endpunkte zur Morbidität jeweils einen Zusatznutzen von Ceritinib ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Zusatznutzen von Ceritinib ableitet.

Nebenwirkungen

SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein höherer oder geringerer Schaden von Ceritinib ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Spezifische UE

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden keine Auswertungen zu spezifischen UE herangezogen, da der pU hierzu nur selektive Auswertungen vorgelegt hat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Dieses Vorgehen weicht von dem des pU ab, der die von ihm selektiv ausgewählten spezifischen UE in die Nutzenbewertung einschließt.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Hauptsächlich aufgrund von informativer Zensurierung und aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit Therapiewechsel von dem Chemotherapiearm auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib sind die vorgelegten Subgruppenanalysen der Studie ASCEND-5 nicht sinnvoll interpretierbar. Sie werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, für keinen der betrachteten Endpunkte einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Mediand der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 18,1 vs. 20,1 Monate HR: 1,00 [0,67; 1,49] p = 0,496	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung		
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
LCSS – ASBI	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung		
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 11,9 vs. 10,1 Monate HR: 0,69 [0,43; 1,08] p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Median: 2,1 vs. 1,1 Monate HR: 0,79 [0,57; 1,08] p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UE	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,41; 1,94] p = 0,763	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Score-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte.

Zusammenfassend gibt es für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Novartis (2016). A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib: study CLDK378A2303; Zusatzanalysen [unveröffentlicht].

Novartis (2016). A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib: study CLDK378A2303; clinical study report [unveröffentlicht].

Novartis Pharma Services. "A phase III, multicenter, randomized, open-label study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged (ALK-positive) advanced non-small cell lung cancer who have been treated previously with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib." Retrieved 25.07.2016, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36.

Novartis Pharmaceuticals (25.04.2016). "LDK378 versus chemotherapy in ALK rearranged (ALK positive) patients previously treated with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib: full text view." Retrieved 25.07.2016, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112>.

2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Wie bereits in seinem ersten Dossier zu Ceritinib [11] bearbeitet der pU die Fragestellung 2 nicht. Daher hat er für diese Fragestellung keine Informationsbeschaffung durchgeführt und legt hierzu keine Daten vor. Der pU argumentiert, dass sich ein Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Ceritinib versus Docetaxel oder Pemetrexed ergebe und der pU den Zusatznutzen somit nur für den Vergleich von Ceritinib für Patienten untersuche, für die Pemetrexed und Docetaxel in Betracht komme. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt (siehe Dossierbewertung A15-24 [5]).

Die eigene Vollständigkeitsprüfung auf Basis der Studienliste des pU zu Ceritinib (Stand zum 26.09.2016) und der Suche in Studienregistern zu Ceritinib (letzte Suche am 21.10.2016) identifizierte für die Fragestellung 2 keine relevanten Studien.

Insgesamt liegen keine Daten zur Bewertung von Ceritinib für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten zur Behandlung mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC vor, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, keine Daten vorlegt, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^b	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^c	Best supportive Care ^d	Zusatznutzen nicht belegt

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 fett markiert.

b: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2

c: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2

d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Weder für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (Fragestellung 1: Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2), noch für Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt (Fragestellung 2: Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2), ist der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Gesamtpopulation der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ceritinib ableitet, ohne Angabe zur Wahrscheinlichkeit.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Ceritinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt: Docetaxel oder Pemetrexed
- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt: BSC

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an. Übereinstimmend mit dem G BA definiert der pU Patienten, für die Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, als solche mit einem ECOG-PS von 3, 4 oder gegebenenfalls 2.

Da der pU für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed weder Docetaxel noch Pemetrexed explizit auswählt, sind für die vorliegende Bewertung Studien zu beiden Wirkstoffen als Komparator relevant.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU hat zunächst 2 Fragestellungen für die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ceritinib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten zur Behandlung mit einem fortgeschrittenen, Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC formuliert, die er in Abhängigkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt:

- Bei Patienten, für die eine Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Betracht kommt (insbesondere Patienten mit einem ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2): Vergleich von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed
- Bei Patienten, für die eine solche Therapie nicht infrage kommt (insbesondere Patienten mit einem ECOG-PS 3, 4 und gegebenenfalls 2): Vergleich von Ceritinib gegenüber BSC

Laut pU soll die Bewertung auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten erfolgen.

Anschließend argumentiert der pU wie im Erstdossier zu Ceritinib [11], dass sich ein Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich mit BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Ceritinib versus Docetaxel oder Pemetrexed ergebe und der pU den Zusatznutzen somit nur für den Vergleich von Ceritinib für Patienten untersuche, für die Pemetrexed und Docetaxel in Betracht komme. Dem Vorgehen des pU wird erneut nicht gefolgt (siehe Dossierbewertung A15-24).

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich wie bereits in der Dossierbewertung zum Auftrag A15-24 aus der Abgrenzung der Patientenpopulationen die folgenden 2 Fragestellungen für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC abzuleiten sind:

- 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2): Vergleich von Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed.
- 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Patienten mit ECOG-PS 3, 4 und gegebenenfalls 2): Vergleich von Ceritinib mit BSC.

Einschlusskriterien

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU zur Population und Intervention wird nicht gefolgt. Er formuliert für Population und Intervention dieselben Einschlusskriterien wie in seinem Erstdossier zu Ceritinib. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dem pU aus denselben Gründen nicht gefolgt, wie sie bereits in der Dossierbewertung A15-24 beschrieben wurden.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU nennt die folgender Kriterien zur Charakterisierung der Patienten: Alter, Geschlecht, Hautfarbe der Patienten, Krankheitsschwere (über ECOG-PS, Tumorstadium, Tumorlast und Lokalisation der Metastasierung) sowie Raucherstatus, Zeit seit der Diagnose der Erkrankung und Vorbehandlungen. Die vom pU genannten Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung der Patientenpopulation ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung werden zusätzlich Angaben zur geografischen Region sowie zu Therapie- und Studienabbruchern dargestellt, während wenige der genannten Charakteristika des pU nicht dargestellt werden.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU stellt für den Endpunkt Symptomatik Ergebnisse des LCSS-Fragebogens dar. Für die Primäranalyse operationalisiert der pU Responderanalysen zur dauerhaften Verschlechterung anhand eines Schwellenwerts von 10 Punkten. Weitere Analysen anhand eines Schwellenwerts von 15 Punkten werden vom pU als Sensitivitätsanalysen dargestellt. Für die Bewertung wären jedoch ausschließlich die Ergebnisse zum Schwellenwert von 15 Punkten potenziell relevant (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3), sie sind jedoch aus anderen Gründen nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Weitere Sensitivitätsanalysen sind für die Bewertung nicht relevant und werden nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

In der vorliegenden Nutzenbewertung liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor, hauptsächlich aufgrund von informativer Zensierung und aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit Therapiewechsel von dem Chemotherapiearm auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib (siehe Abschnitte 2.3.2.2 und 2.6.2.4.2). In den Subgruppen kann es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung kommen, sodass allein durch diese Verzerrung aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren können. Aus diesem Grund werden in dieser Nutzenbewertung keine Subgruppenanalysen berücksichtigt. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Wie schon in seinem ersten Dossier zu Ceritinib geht der pU im Rahmen der Informationsbeschaffung nicht auf die Fragestellung 2 ein (siehe Abschnitt 2.6.2.1).

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellung 1 durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellung 1 durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist für die Fragestellung 1 geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Der pU hat keine Informationsbeschaffung für die Fragestellung 2 durchgeführt.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurde für die Fragestellung 1 keine zusätzlich relevante Studie zu Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Für die Fragestellung 2 wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Für die Nutzenbewertung von Ceritinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed bei Crizotinib-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC legt der pU die Studie ASCEND-5 vor. Diese Studie ist für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung relevant.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Der pU hat die Fragestellung 2 nicht untersucht.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben des pU sind zur adäquaten Darstellung des Studiendesigns und der Studienpopulation der Studie ASCEND-5 weitgehend nachvollziehbar. In Anbetracht der großen Unterschiede in der Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen wäre zusätzlich eine Darstellung der Nachbeobachtungsdauer für alle Endpunkte erforderlich gewesen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie ASCEND-5 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie die Ein- und Ausschlusskriterien abbilde, die für die Nutzenbewertung herangezogen würden. Zudem sei davon auszugehen, dass sich die medizinischen Versorgungsstandards der Länder in Europa und Nordamerika, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit denen in Deutschland vergleichbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben.

Mortalität

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben mit hoch. Dies wird begründet mit dem hohen Anteil an Patienten im Chemotherapiearm, die nach einer Progression auf Ceritinib wechselten. Insgesamt wurde bei 82 von 116 Patienten (70,7 %) im Chemotherapiearm bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse eine Progression diagnostiziert. Von

diesen 82 Patienten wechselten 75 (91,5 %) auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib. Bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patienten (N = 116) entspricht der Anteil Patienten mit Therapiewechsel 64,7 %. Der pU gibt weiterhin an, dass die Verzerrung zuungunsten von Ceritinib ist.

Dem pU wird dahin gehend gefolgt, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Therapiewechsel in den Ceritinib-Arm potenziell hoch verzerrt sind.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet der pU als hoch. Für die Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Daten zu diesen Endpunkten als nicht verwertbar angesehen (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Nebenwirkungen

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Abbruch wegen UE als hoch. Der pU begründet dies mit der potenziellen informativen Zensierung aufgrund der Progression. Allerdings stuft der pU die Ergebnissicherheit aufgrund der aus seiner Sicht eindeutigen Richtung der Verzerrung nicht grundsätzlich herab, da die Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib verzerrt seien. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt.

Einerseits kann eine Verzerrung zuungunsten von Ceritinib aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und der potenziellen informativen Zensierung vorliegen. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Ceritinib-Arm 30,3 Wochen und im Chemotherapiearm 6,3 Wochen. Nach letzter Gabe der randomisiert zugeteilten Behandlung wurden die Patienten jeweils 30 Tage nachbeobachtet. Es kann aber auch eine Verzerrung zuungunsten von Ceritinib vorliegen. So wechselte ein hoher Anteil der Patienten im Chemotherapiearm (64,7 %) nach einer Progression von Pemetrexed oder Docetaxel auf Ceritinib. Aus der sich dann anschließenden 30-tägigen Nachbeobachtung ergibt sich näherungsweise, dass ca. 39 % der Beobachtungsdauer der Patienten mit Therapiewechsel auf die Zeit einer Behandlung unter Ceritinib fielen. Es liegen keine Daten vor, wie viele der Ereignisse im Chemotherapiearm letztlich auf die Behandlung mit Ceritinib oder auf die Umstellung von der Chemotherapie auf Ceritinib zurückzuführen sind. Insgesamt ist die Richtung der Verzerrung nicht abschätzbar.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie ASCEND-5 war der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in der Studie ASCEND-5 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression gemäß RECIST Version 1.1 [9] oder bis zum Tod, ungeachtet der Todesursache.

Der pU selbst sieht das PFS als unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt an und führt dafür verschiedene Argumente und Literatur an [2,12-23]. Die Messung des PFS gehöre in vielen onkologischen Indikationen zum Standard und die europäische Zulassungsbehörde spreche beim PFS von direkter Patientenrelevanz [24]. Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.4 an, keine Surrogatendpunkte zu verwenden. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Es ist richtig, dass die European Medicines Agency (EMA) in ihrem Leitfaden in Erwägung zieht, dass der Endpunkt PFS einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben kann. Allerdings diskutiert die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht, dass dieser Endpunkt zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [24,25] und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [25].

Die vom pU angeführten Patientenpräferenzstudien [26,27] sind schon allein deshalb ungeeignet, da lediglich selektiv patientenrelevante Attribute herangezogen wurden und zum Beispiel das Gesamtüberleben gänzlich fehlte. Letzteres stellt auch der pU fest.

Die vom pU zitierte Literatur ist zusammenfassend weder geeignet, den Endpunkt PFS mit der in den Studien vorliegenden Operationalisierung als unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt zu begründen noch als validiertes Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt darzustellen [23].

- Tumoransprechen und intrakranielles Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Wie den Endpunkt PFS betrachtet der pU die Endpunkte Tumoransprechen und intrakranielles Tumoransprechen nicht als Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern als unmittelbar patientenrelevante Endpunkte. Wie das PFS wurde die Endpunkte zum Tumoransprechen in der Studie ASCEND-5 anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST Version 1.1 [9] bestimmt. Der pU führt eine Reihe von Publikationen auf, um seine Argumentation zu stützen [12,14,15,19,22,28-40].

Es gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente dafür, dass die Endpunkte zur Tumorbewertung für die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen werden. Die vom pU vorgelegte Literatur ist weder geeignet, die Endpunkte zum Tumoransprechen der in den Studien vorliegenden Operationalisierung als unmittelbar patientenrelevante Endpunkte zu begründen, noch als validierte Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt darzustellen [23].

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [41]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet [42]. Das Instrument bildet die Symptome Dyspnoe, Schmerz, Husten, Hämoptoe, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, und periphere Neuropathie ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der krebspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 und sein Lungenkrebs-spezifisches Ergänzungsmodul EORTC QLQ-LC13 sind validiert [42-46].

Der pU präsentiert Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf dem Score gegenüber dem Ausgangswert. Eine Verschlechterung um den festgelegten Schwellenwert wurde jedoch nur dann als dauerhaft und damit als Ereignis gewertet, wenn diese auch für alle Folgewerte galt oder die Response zum Zeitpunkt der letzten Messung im Beobachtungszeitraum vorlag. Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.

Die vom pU gewählte Operationalisierung untersucht eine dauerhafte Verschlechterung und wird grundsätzlich als adäquat und sinnvoll erachtet. Allerdings sind die vorgelegten Daten nicht verwertbar.

In den Studienunterlagen liegen neben den Responderanalysen zur dauerhaften Verschlechterung auch MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung von Behandlungsbeginn vor. Solche Analysen können herangezogen werden, wenn keine adäquaten Responderanalysen vorliegen [10]. Die MMRM-Analysen zur Studie ASCEND-5 sind allerdings wegen hoher differentieller Anteile an Patienten, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden, ebenfalls nicht verwertbar.

Eine detaillierte Beschreibung der Gründe, warum die Daten der oben genannten Analysen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-L13 nicht verwertbar sind, findet sich in Abschnitt 2.3.2.2.

- Symptomatik (LCSS-Fragebogen, Average Symptom Burden Index [ASBI]): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Bei dem LCSS-Fragebogen handelt es sich um ein indikationsspezifisches Instrument zur Messung physischer und funktioneller Beeinträchtigungen durch die Erkrankung [47,48]. Das Instrument umfasst 9 Fragen, von denen 6 Fragen die Schwere der Symptome Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Atemnot, Dyspnoe sowie Schmerzen während der letzten 24 Stunden erfassen. Die Schwere der Symptome wird auf einer VAS von 100 mm Länge durch den Patienten markiert, wobei 0 dem geringsten und 100 dem stärksten Ausmaß des Symptoms entspricht. Zur Erhebung der Symptomatik kann ein Mittelwert der 6 Symptom-Items als Average Symptom Burden Index (ASBI) ausgewertet werden.

In Übereinstimmung mit dem pU wird der ASBI der Morbidität zugeordnet. Der pU legt für die Studie ASCEND-5 Auswertungen zu den Einzelfragen als auch zum ASBI vor. Dabei präsentiert er Responderanalysen als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um einen definierten Schwellenwert auf dem Score gegenüber dem Ausgangswert. Die Operationalisierung entspricht der, wie sie oben auch für den EORTC-QLQ-C30 und -LC13 beschrieben ist. Der pU präsentiert die Analysen für 2 unterschiedliche Schwellenwerte:

- 1) Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
- 2) Verschlechterung um mindestens 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

Der pU verweist darauf, primär die Analysen auf Basis des Schwellenwerts von 10 Punkten zu betrachten, da diese auf einem ankerbasierten Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums im Sinne einer Minimal important Difference (MID) beruhe, welche grundsätzlich zu bevorzugen seien [49]. Darüber hinaus sei zwar auch das Responsekriterium von 15 Punkten als valide aufzufassen, das auf einem verteilungsbasierten Ansatz basiere [15]. Diese Ergebnisse stellt der pU als Sensitivitätsanalyse dar.

Der Aussage des pU, dass ankerbasierte Verfahren grundsätzlich zu bevorzugen sind, wird gefolgt. Allerdings bezieht sich der pU in seiner Argumentation lediglich auf eine Arbeit, zu der nur ein Abstract vorliegt [50] und 2 Studien, in denen dieser Schwellenwert schon einmal eingesetzt worden sei [51,52]. Diese Argumentation ist unzureichend, um das Responsekriterium von 10 Punkten als ausreichend valide zu begründen. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für den ASBI der Schwellenwert von 15 Punkten herangezogen, weil dieser als ausreichend valide angesehen wird [15].

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum ASBI aus den Responderanalysen zur dauerhaften Verschlechterung sind aus den gleichen Gründen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, wie sie oben für den EORTC-QLQ-C30 und -LC13 genannt sind.

In den Studienunterlagen liegen neben den oben genannten Responderanalysen auch MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung von Behandlungsbeginn vor. Diese Analysen sind allerdings ebenfalls aus den für den EORTC-QLQ-C30 und -LC13 genannten Gründen nicht verwertbar.

Eine detaillierte Beschreibung der Gründe findet sich in Abschnitt 2.3.2.2.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Die Erhebung des Endpunkts Gesundheitszustands über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Übereinstimmend mit dem pU wird der Endpunkt der Morbidität zugeordnet.

Der vom pU gewählte Schwellenwert von 10 Punkten entspricht der in der Literatur beschriebenen oberen Grenze eines vorgegebenen Bereichs einer MID von 7 bis 10 Punkten [53] und ist daher für die Nutzenbewertung relevant. Allerdings ist nicht nachvollziehbar, warum der pU nicht auch eine Analyse zur unteren Grenze von 7 Punkten vorlegt.

Der pU präsentiert Responderanalysen als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf dem Score gegenüber dem Ausgangswert. Die Operationalisierung entspricht der, wie sie oben für den EORTC-QLQ-C30 und -LC13 beschrieben ist.

Die vom pU zum Gesundheitszustand vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung aus denselben Gründen nicht verwertbar, wie sie oben für den EORTC-QLQ-C30 und -LC13 genannt sind.

In den Studienunterlagen liegen neben den Responderanalysen zur dauerhaften Verschlechterung auch MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung von Behandlungsbeginn an vor. Diese Analysen sind allerdings ebenfalls aus den für den EORTC-QLQ-C30 und -LC13 bereits genannten Gründen nicht verwertbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Der pU präsentiert Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf dem Score gegenüber dem Ausgangswert. Zur Operationalisierung siehe oben EORTC-QLQ-C30 (Symptomatik). Die vom pU vorgelegten Daten sind aus den bereits dort genannten Gründen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

In den Studienunterlagen liegen neben den oben genannten Responderanalysen auch MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung von Behandlungsbeginn an vor, die ebenfalls aus den oben genannten Gründen nicht verwertbar sind.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS-Fragebogen): nicht eingeschlossen

Der LCSS-Fragebogen ist bereits unter Morbidität beschrieben (siehe oben). Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik legt der pU Auswertungen von 3 weiteren Fragen vor. Dabei handelt es sich um 3 zusätzliche Fragen zur Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigungen und der Lebensqualität allgemein (Fragen 7 bis 9 des LCSS-Fragebogens). Diese Auswertungen ordnet der pU der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. So verweisen die Autoren der vom pU vorgelegten Publikationen [47,48] zur Validierung des Instruments darauf hin, dass der LCSS-Fragebogen primär die physischen und funktionellen Dimensionen der Lebensqualität erfasst. Insgesamt ist der LCSS-Fragebogen also nicht dafür geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfänglich zu erfassen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Der pU präsentiert für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Abbruch wegen UE Überlebenszeitanalysen.

In der Studie ASCEND-5 wurden keine UE CTCAE-Grad 5 dokumentiert. Aus den Studienunterlagen geht allerdings hervor, dass 2 schwere UE mit Todesfolge demnach nicht als CTCAE-Grad 5 dokumentiert wurden. Beide Fälle traten im Ceritinib-Arm auf (siehe auch Tabelle 14)

Spezifische UE

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten in den Studienarmen ist die Auswahl spezifischer UE auf der Basis von Häufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht geeignet. Daher ist das Vorgehen des pU, Überlebenszeitanalysen zu betrachten, grundsätzlich sinnvoll. Die vorgelegten Daten zu spezifischen UE sind jedoch nicht verwertbar, da die Auswahl des pU selektiv ist.

- 1) Der pU wählt „UE von spezifischem Interesse“ anhand der Fachinformationen von Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel aufgrund von Warnhinweisen bzw. besonders hervorgehobenen Risiken der genannten Substanzen aus. Darüber hinaus habe er in seiner Auswahl auch solche spezifische UE betrachtet, die bereits in abgeschlossenen Nutzenbewertungen von Crizotinib im Vergleich mit Pemetrexed oder Docetaxel berücksichtigt wurden.

Die Auswahl des pU umfasst die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Herzerkrankungen“, „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“.

- 2) Bis auf die Analysen zur SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ legt der pU Analysen ausschließlich für UE vor, die Analyse zur SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bezieht sich auf schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4). Für Abbruch wegen UE und SUE liegen keine Analysen vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sinnvoll. Vielmehr hätte es geeignete Überlebenszeitanalysen mindestens über alle in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse gemäß SOC bedurft,

um eine valide Aussage zu spezifischen UE treffen zu können. Aus den im Anhang C dargestellten Tabellen zu häufigen UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Abbrüchen wegen UE ist zu erkennen, dass der pU zwar einerseits Überlebenszeitanalysen für bestimmte SOC mit insgesamt hohen, aber in den Gruppen unterschiedlichen Ereignisraten wie z. B. „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ausgewertet hat. Andererseits verzichtet er jedoch auf eine Betrachtung weiterer SOC, für die eine ähnliche Situation vorliegt (unter Ceritinib höhere Ereignisraten als im Chemotherapiearm), wie z. B. „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“.

In Anhang C der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend für die relevante Studie alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem der beiden Behandlungsarme auftraten, sowie alle schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ und SUE beziehungsweise Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Tabelle 21 bis Tabelle 23).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auf die Betrachtung von Subgruppen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Eine Kommentierung der vom pU ausgewählten Effektmodifikatoren entfällt.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ceritinib herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ceritinib herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ceritinib herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie ASCEND-5. Diese ordnet er der Evidenzstufe Ib zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Für die Validität der Endpunkte gibt der pU an, dass für die von ihm vorgelegten Nachweise insgesamt von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen sei. Dem wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.3.2.2, 2.6.2.4.2 und 2.6.2.4.3).

Auf Endpunktebene bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Abbruch wegen UE als hoch. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Für die übrigen für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität geht der pU von hoher Ergebnissicherheit aus. Abweichend davon werden die Ergebnisse zu den entsprechenden Endpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht verwertbar eingestuft. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.2.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, leitet der pU auf Basis der Studie ASCEND-5 „mit hoher Aussagesicherheit“ einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ceritinib ab. Er unterscheidet nicht zwischen Patienten, für die Docetaxel oder Pemetrexed geeignet sind und Patienten, für die solche Therapien nicht geeignet sind. Zur Wahrscheinlichkeit äußert sich der pU nicht.

Der pU begründet seine Aussage zum Zusatznutzen mit den statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Ceritinib für die Endpunkte PFS, Tumoransprechen, intrakranielles Tumoransprechen, Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für den Endpunkt Nebenwirkungen stützt sich der pU in seiner Aussage zum Zusatznutzen auf statistisch signifikante Ergebnisse bei einigen von ihm selektiv ausgewählten spezifischen UE.

Für das Gesamtüberleben sieht der pU zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied, argumentiert aber auf Basis von Literatur [54-64] und unter Verweis auf sein erstes Dossier zu Ceritinib, dass durch Ceritinib auf eine „bislang nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebenszeit“ geschlossen werden könne. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Auf eine Kommentierung wird verzichtet und auf die Dossierbewertung zum Auftrag A15-24 verwiesen. Letztendlich leitet der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben ohnehin keinen

Beleg für einen Zusatznutzen ab. Dies entspricht der Einschätzung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU. Die Endpunkte PFS, Tumoransprechen, intrakranielles Tumoransprechen und spezifische UE wurden für die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Die vom pU vorgelegten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Die Fragestellung 2 untersucht der pU nicht.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ceritinib eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ceritinib herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels sind – laut Fachinformation – erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die bereits mit Crizotinib vorbehandelt wurden [7].

Aufgrund des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die GKV-Zielpopulation unterteilt in Patienten

- für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt,
- für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt.

Die Unterteilung der beiden Patientengruppen erfolgt nach Festlegung des G-BA anhand des ECOG-PS der Patienten. Demnach handelt es sich bei den Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen um Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2. Bei Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen, handelt es sich um Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2.

Insgesamt sind die Erkrankung und ihre Therapie plausibel und ausführlich dargestellt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass bisher keine effektiven Therapieoptionen für Patienten mit einer Crizotinib-Resistenz zur Verfügung stehen und Ceritinib diesen Versorgungsbedarf deckt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms entnimmt der pU einem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) [65].

Als Ausgangswert seiner weiteren Berechnungen schätzt der pU die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2016; diese Schätzung basiert auf den 5-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2011 und 2012 aus dem Bericht des RKI. Hierfür nimmt der pU einen konstanten linearen Anstieg bei Frauen und eine gleichbleibende Erkrankungsrate bei Männern an und kommt so auf eine 5-Jahres-Prävalenz von 80 200 Patienten für 2016.

Mit 4 weiteren Rechenschritten reduziert der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert.

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil der Patienten mit NSCLC aus einer Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) [66] und legt für die weiteren Berechnungen einen Anteil an Patienten mit NSCLC von 82,03 % zugrunde.

2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV

Den Anteil von 58,76 % der Patienten in Stadium IIIB oder IV entnimmt der pU ebenfalls der oben genannten Registeranalyse.

3) NSCLC-Patienten, die ALK-positiv sind

Der pU geht von einem Anteil von 2 bis 7 % ALK-positiven Fällen aus [67,68].

4) NSCLC-Patienten in Drittlinientherapie nach Chemotherapie und Crizotinib

Der pU geht davon aus, dass die Patienten der Zielpopulation mit Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt wurden und sich in der dritten Therapielinie befinden. Der pU bestimmt den Anteil der NSCLC-Patienten in der dritten Therapielinie nach Chemotherapie und Crizotinib basierend auf 2 Beobachtungsstudien als Spanne: aus der Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC (LENS) Studie [69], einer retrospektiven Studie mit Daten von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV aus Deutschland und 3 weiteren europäischen Ländern, ergibt sich ein Anteil von 14,3 % Patienten in der Drittlinientherapie; aus den Daten von Zietemann und Duell [70], einer prospektiven Studie mit entsprechenden Daten von Patienten aus Deutschland ergibt sich ein Anteil von 24,4 %.

Der pU geht von einem Anteil von 85,96 % GKV-Versicherten aus. Daraus ergibt sich laut pU eine Spanne von 95 bis 568 GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Ceritinib laut der Fachinformation.

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, für den eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, beide Patientengruppen anhand des ECOG-PS zu unterscheiden und zieht stattdessen eine US-amerikanische Studie von Ou et al. [62] heran. Auf Basis dieser Studie geht der pU davon aus, dass 19,1 % der Patienten nach Crizotinib-Therapie mit BSC weiter behandelt werden und dementsprechend 80,9 % eine weitere systemische Therapie erhalten. Daraus ergibt sich, dass 77 bis 460 mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen und 18 bis 108 Patienten für BSC infrage kommen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation eher unsicher; diese Unsicherheit bezieht sich – wie untenstehend beschrieben – sowohl auf den Anteil der Patienten mit ALK-

Mutation und den Anteil der Patienten in Drittlinientherapie als auch auf den Anteil der Patienten, für den eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed entsprechend des ECOG-PS infrage kommt:

Die Abschätzung des Anteils der NSCLC-Patienten basiert auf Daten aus insgesamt 33 klinischen Krebsregistern in 10 Bundesländern und erscheint damit für die Zielpopulation verlässlich zu sein.

Der Anteil der Patienten mit ALK-positivem NSCLC entstammt Studien, die Patienten mit NSCLC aus den USA untersuchen. Grundsätzlich ist die Übertragbarkeit dieser Daten auf den deutschen Versorgungskontext fraglich, allerdings wurden für Europa bzw. Deutschland vergleichbare Angaben berichtet [71].

Der ermittelte Anteil der Drittlinientherapie stammt zwar aus deutschen und europäischen Daten, basiert jedoch auf relativ kleinen beobachteten Kollektiven von jeweils unter 500 Patienten und ist damit mit Unsicherheit behaftet. Deutsche Verordnungsdaten wären eine validere Quelle. Darüber hinaus schränkt der vom pU angenommene Anteil der Patienten, die sich in Drittlinientherapie befinden, die Zielpopulation ein und stellt eine Untergrenze dar. Laut Fachinformation von Ceritinib [7] kommen alle Patienten nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib für Ceritinib infrage und damit alle Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie durchlaufen haben.

Das Patientenkollektiv bei der Studie von Ou et al. [62], das zur Ermittlung des Anteils herangezogen wurde, wie viele Patienten für welche Therapie infrage kommen, umfasst lediglich 194 Patienten. Zudem handelt es sich um eine US-amerikanische Studie. Der vom pU ermittelte Anteil ist falsch berechnet, da der pU sich auf die falsche Grundgesamtheit bezieht. 37 von 74 Patienten (50 %) unter Progress haben nach Crizotinib-Therapie keine weitere systemische Therapie erhalten. Da das in dieser Studie betrachtete Patientenkollektiv nicht der Zielpopulation (bspw. keine Patienten mit ECOG-PS 4 eingeschlossen) entspricht, können die ermittelten Werte nicht zur Berechnung der Zielpopulation verwendet werden.

Aktuelle Registerdaten erlauben jedoch eine Berechnung der Patientenzahl, bei denen eine Chemotherapie aufgrund des ECOG-PS angezeigt bzw. nicht angezeigt ist. So liefert eine Sonderauswertung des Tumorregisters Lungenkarzinom [71] mit Daten von 1145 deutschen Patienten Angaben zum ECOG-PS der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Danach verteilt sich der ECOG-PS der Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB oder IV, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten, wie folgt: 26,1 % ECOG-PS 0, 55,5 % ECOG-PS 1, 17,2 % ECOG-PS 2, 1 % ECOG-PS 3 und 0,1 % ECOG-PS 4.

Zur Ermittlung der Patienten mit Lungenkarzinom zieht der pU ausschließlich die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 heran. Patienten, die im Jahr 2016 erkrankt sind und im selben Jahr sterben, berücksichtigt der pU damit nicht. Die vom pU ermittelte Zielpopulation stellt somit die Untergrenze dar.

Berücksichtigt man als Ausgangswert in einer neuen Berechnung zur Bestimmung der Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 und für die Obergrenze der Zielpopulation die 5-Jahres-Prävalenz von 2015 (79 600 Patienten) addiert mit der Inzidenz für 2016 (55 460 Patienten) [5] und übernimmt für die weitere Anteilsberechnung die vom pU angegebenen Anteilswerte sowie den Anteil der NSCLC-Patienten in der zweiten Therapielinie, ergibt sich eine Spanne von 318 bis 2066 GKV-Versicherten in der Zielpopulation.

Die Aufteilung der Patienten nach ECOG-PS beruht auf der Sonderauswertung des Tumorregisters Lungenkarzinom [71]. Aufgrund unzureichender Evidenz zum Anteil der Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine Behandlung mit Chemotherapie infrage kommen, wird angenommen, dass minimal kein Patient mit ECOG-PS 2 für eine Chemotherapie infrage kommt und maximal alle Patienten. Auf der Basis dieser Zuordnung ist in der GKV-Zielpopulation eine Chemotherapie bei 259 bis 2041 Patienten angezeigt und bei 25 bis 58 Patienten nicht angezeigt.

Diese Neuberechnung führt tendenziell zu einer Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da bei der Berücksichtigung des Anteils der NSCLC-Patienten in der **zweiten** Therapielinie offen ist, welcher Anteil dieser Patienten tatsächlich Crizotinib in der zweiten Therapielinie erhalten hat und welcher Anteil potenziell für die dritte Therapielinie infrage kommt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms aus, die er insbesondere auf einen Anstieg der Neuerkrankungsrate bei Frauen zurückführt. Diesen Anstieg begründet er mit einem veränderten Tabakkonsum.

An anderer Stelle (S. 12 des Dossiers) weist der pU darauf hin, dass Patienten mit ALK-positiven Tumoren im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten häufiger Nicht- bzw. Leichtraucher sind. Hiermit wird implizit der zu erwartende Anstieg in Inzidenz und Prävalenz relativiert.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [6-8]. Die Gabe von Ceritinib erfolgt täglich, die von Pemetrexed und Docetaxel in einem 3-wöchigen Zyklus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [6-8]. Der Verbrauch von Docetaxel und Pemetrexed richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU berechnet mittels der Dubois-Formel basierend auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [72] eine mit den Inzidenzraten von Männern und Frauen gewichtete KOF. Der entsprechende Verbrauch weicht nur geringfügig von dem Verbrauch auf Grundlage der Mikrozensus-Daten und der durchschnittlichen KOF von Männern und Frauen ab.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Docetaxel, Pemetrexed geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2016 bzw. von Ceritinib vom 01.11.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

In der Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt der pU neben den Kosten für eine Prä- und Begleitmedikation und den Kosten für therapiebegleitende Untersuchungen (zum Beispiel Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Nieren- und Leberfunktion oder über die Durchführung von Elektrokardiogrammen) auch Grund- und Zusatzpauschalen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und Pauschalen aus Onkologievereinbarungen sowie Pauschalen der Hilfstaxe zur Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen.

Die vom pU veranschlagte Prä- und Begleitmedikation sowie die therapiebegleitenden Untersuchungen ergeben sich aus den jeweiligen Fachinformationen. Allerdings sind die vom pU angesetzten Kosten nach dem EBM für die Verabreichung der Infusionen kritisch zu betrachten: Hier legt er eine Infusionsdauer von 2 Stunden bei Docetaxel und eine Dauer von einer Stunde bei Pemetrexed zugrunde; entsprechend der jeweiligen Fachinformation ist jedoch eine Infusionsdauer von einer Stunde bei Docetaxel [8] und 10 Minuten bei Pemetrexed [6] ausreichend.

Die Pauschalen der Hilfstaxe zur Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen sind korrekt ausgewiesen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten des pU enthalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und bei Pemetrexed und Docetaxel die Kosten, die sich aus der

Hilfstaxe ergeben. Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 62 674,70 bis 62 690,74 € für Ceritinib, 73 488,87 bis 74 089,64 € für Pemetrexed sowie 26 090,91 bis 26 585,83 € für Docetaxel.

Der pU stellt beispielhaft die Kosten für die Patienten, die mit BSC behandelt werden, mithilfe der Tagespauschale (225 €) für eine vollständige spezielle ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [73]. Die Jahrestherapiekosten weist er in Höhe von 82 125 € aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden und werden hier nicht bewertet.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass alle Patienten der Zielpopulation mit Ceritinib behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es besteht Unsicherheit über die tatsächliche Größe der GKV-Zielpopulation. Schon kleine Abweichungen in den oben dargestellten Annahmen (beispielsweise Anteil der vorbehandelten Patienten) haben deutliche Auswirkungen auf die GKV-Zielpopulation. Die vom pU ermittelte Zielpopulation stellt eine Untergrenze dar: zum einen werden Patienten nicht berücksichtigt, die im Jahr 2016 erkrankt sind und im selben Jahr verstorben sind und darüber hinaus kommen alle Crizotinib-vorbehandelten Patienten nach einer Zweitlinientherapie potenziell für eine Behandlung mit Ceritinib infrage. Berücksichtigt man in einer neuen Berechnung für die Untergrenze als Ausgangswert die 5- Jahres-Prävalenz für 2016 und für die Obergrenze der Zielpopulation die 5- Jahres-Prävalenz von 2015 (79 600 Patienten) addiert mit der Inzidenz für 2016 (55 460 Patienten) [5] und übernimmt für die weitere Anteilsberechnung die vom pU angegebenen Anteilswerte sowie den Anteil der NSCLC-Patienten in der zweiten Therapielinie, ergibt sich eine Spanne von 318 bis 2066 GKV-Versicherten. Auf der Basis der Unterscheidung der Patienten entsprechend ihres ECOG-PS ist in der GKV-Zielpopulation eine Chemotherapie bei 259 bis 2041 Patienten angezeigt und bei 25 bis 58 Patienten nicht angezeigt.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Ceritinib, Docetaxel und Pemetrexed leicht überschätzt, u. a. da bei Docetaxel und Pemetrexed mit einer zu langen Dauer der Infusion gerechnet wird. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ceritinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Die vorliegende Nutzenbewertung von Ceritinib bezieht sich ausschließlich auf die Therapiesituation, in der die Patienten vor der Behandlung mit Crizotinib bereits mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt worden sind (3. Therapielinie).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^b	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^c	Best supportive Care ^d	Zusatznutzen nicht belegt

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 fett markiert.

b: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2

c: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2

d: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Ceritinib	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^b	77 bis 460	Es besteht Unsicherheit bezüglich der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Die vom pU ermittelte Zielpopulation stellt eine Untergrenze dar, weil Patienten, die im Jahr 2016 erkrankt sind und im selben Jahr verstorben sind, nicht berücksichtigt werden. Eigene Berechnungen erfolgten auf Grundlage der Angaben im Modul 3A des Dossiers. Berücksichtigt man zur Bestimmung der Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 und für die Obergrenze der Zielpopulation die 5-Jahrsprävalanz von 2015 addiert mit der Inzidenz für 2016, übernimmt für die weitere Anteilsberechnung die vom pU angegebenen Anteilswerte sowie den Anteil der NSCLC-Patienten in der zweiten Therapielinie, ergibt sich eine Spanne von 318 bis 2066 GKV-Versicherten. Auf der Basis der Unterscheidung der Patienten entsprechend ihres ECOG-PS ist in der GKV-Zielpopulation eine Chemotherapie bei 259 bis 2041 Patienten angezeigt und bei 25 bis 58 Patienten nicht angezeigt
BSC ^d	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^c	18 bis 108	
a: Angaben des pU b: In der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2 c: In der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2 d: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a,b}	Kommentar
Ceritinib	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^c	62 674,70 bis 62 690,74 €	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Pemetrexed		73 488,87 bis 74 089,64	Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel, während die vom pU berücksichtigten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen überschätzt sind.
Docetaxel		26 090,91 bis 26 585,83	
BSC ^e	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^d	82 125	Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

a: Angaben des pU
b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe.
c: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2
d: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2
e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Ceritinib sollte durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebstherapie

erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Der ALK-positive Status sollte vor Einleitung der Therapie nachgewiesen sein.

Ceritinib ist einmal täglich bis zu einer Höchstdosis von 750 mg einzunehmen. Mindestens zwei Stunden vor und nach der Einnahme sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht. Eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein.

In Studien mit Ceritinib waren Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sehr häufig. Die Patienten sollten entsprechend überwacht und behandelt werden.

Vor Behandlungsbeginn und danach monatlich sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten sind vor Beginn der Behandlung und danach, wie klinisch angebracht, hinsichtlich Lipase- und Amylaseerhöhungen zu überwachen.

Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonitis hindeuten, überwacht werden. Bei einer behandlungsbedingten Pneumonitis ist Ceritinib abzusetzen.

Bei einigen mit Ceritinib behandelten Patienten wurde eine QTc-Verlängerung beobachtet. Bei Patienten mit angeborenem „Long-QT-Syndrom“ sollte die Anwendung vermieden werden. Regelmäßige Kontrollen von EKG und Elektrolytstatus empfehlen sich bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie oder QTc-Verlängerung, vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen sowie der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern. Bei Patienten mit QTc-Verlängerung, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen einer schwerwiegenden Arrhythmie ist die Behandlung mit Ceritinib zu unterbrechen oder abzusetzen. Die gemeinsame Anwendung mit anderen Wirkstoffen, die bekanntlich Bradykardie verursachen, sollte vermieden werden. Herzfrequenz und Blutdruck sind regelmäßig zu kontrollieren. Bezüglich des Vorgehens bei Bradykardien ist die Fachinformation zu berücksichtigen.

Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig danach sollte der Nüchternblutzucker kontrolliert und gegebenenfalls eine antihyperglykämische Behandlung eingeleitet bzw. optimiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit starken CYP3A/P-gp Induktoren senkt die Plasmakonzentration von Ceritinib.

Ceritinib inhibiert CYP3A und CYP2C9. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Substraten von CYP3A und CYP2C9 mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2A6 und CYP2E1 Substraten sind die Patienten auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Ceritinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ceritinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Eine sichere Verhütungsmethode sollte bis mindestens drei Monate nach der Anwendung angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Ceritinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 01.11.2016 [Zugriff: 11.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1282/VerfO_2016-07-21_iK-2016-10-29.pdf.
3. Pfizer. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2016 [Zugriff: 22.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ceritinib [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 29.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3496/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171_TrG.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-24 [online]. 29.09.2015 [Zugriff: 08.10.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 329). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-24_Ceritinib_Nutzenbewertung_35a_SGB-V.pdf.
6. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 25.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Novartis Pharma. Zykadia 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2015 [Zugriff: 21.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Sanofi. Taxotere 20 mg/1 ml, Taxotere 80 mg/4 ml, Taxotere 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 25.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-247.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
11. Novartis Pharma. Ceritinib (Zykadia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.06.2015 [Zugriff: 22.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-879/2015-06-24_Modul4A_Ceritinib.pdf.

12. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33(9): 1008-1014.
13. Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(5): 515-518.
14. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2014; 6(3): 101-114.
15. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung cancer symptom scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-36.
16. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010; 65(8): e51-e75.
17. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open* 2014; 4(10): e005762.
18. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91(3): 504-511.
19. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 248.
20. Pilz LR, Manegold C, Schmid-Bindert G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer? *Transl Lung Cancer Res* 2012; 1(1): 26-35.
21. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol* 2010; 21(12): 2324-2332.
22. Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen: eine interdisziplinäre Herausforderung. *Oncol Res Treat* 2013; 36(Suppl 4): 2-6.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05 [online]. 31.01.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf.

24. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012.
URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
25. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for oncology for revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012 [Zugriff: 06.12.2016].
URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
26. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 224-231.
27. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2014; 16(6): 657-670.
28. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol* 2013; 20(4): e300-e306.
29. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014; 12(7): 429-439.
30. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 1011-1019.
31. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): e443-e445.
32. Gainor JF, Ou SHI, Logan J, Borges LF, Shaw AT. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 8(12): 1570-1573.
33. Gril B, Evans L, Palmieri D, Steeg PS. Translational research in brain metastasis is identifying molecular pathways that may lead to the development of new therapeutic strategies. *Eur J Cancer* 2010; 46(7): 1204-1210.
34. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int* 2013; 4(Suppl 4): S236-S244.
35. Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R et al. CSF concentration of crizotinib in two ALK-positive non-small-cell lung cancer patients with CNS metastases deriving clinical benefit from treatment. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): e26-e27.

36. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J et al. Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. *Eur J Cancer* 1997; 33(14): 2326-2332.
37. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13(Suppl 2): 19-21.
38. Soffiotti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2012; 31(1): 65-72.
39. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 419-425.
40. Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): e510-e521.
41. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCmanualQLQ-C30.pdf>.
42. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5): 635-642.
43. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
44. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
45. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
46. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
47. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies: psychometric assessment of the lung cancer symptom scale. *Cancer* 1994; 73(8): 2087-2098.

48. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* 1993; 29A(Suppl 1): S51-S58.
49. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(2): 102-109.
50. Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). *Lung Cancer* 2000; 29(1 Suppl 1): 34.
51. Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler JA, Ebbert JO et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest* 2004; 126(6): 1733-1741.
52. Sarna L, Cooley ME, Brown JK, Chernecky C, Elashoff D, Kotlerman J. Symptom severity 1 to 4 months after thoracotomy for lung cancer. *Am J Crit Care* 2008; 17(5): 455-467.
53. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
54. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-1639.
55. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837-1846.
56. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002; 3(Suppl 2): S23-S28.
57. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2354-2362.
58. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9944): 665-673.
59. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589-1597.

60. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 387(10027): 1540-1550.
61. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpre P, Saijo N, Zhou C et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(7): 619-626.
62. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 415-422.
63. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(2): 143-155.
64. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095-2103.
65. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin: RKI; 2015.
URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=4908C584B010FE5465A963CA4B37AFB7.2_cid372?__blob=publicationFile.
66. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 31. Deutscher Krebskongress; 19.-22.02.2014; Berlin, Deutschland. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
67. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137(6): 828-860.
68. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii27-iii39.

69. Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S et al. 3115 Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. Eur J Cancer 2015; 51(Suppl 3): S641.

70. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2010; 68(2): 273-277.

71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (NSCLC): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-41 [online]. 27.09.2016 [Zugriff: 22.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 440).

URL: https://www.iqwig.de/download/A16-41_Crizotinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

72. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014.

URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

73. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online].

URL: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ASCEND-5

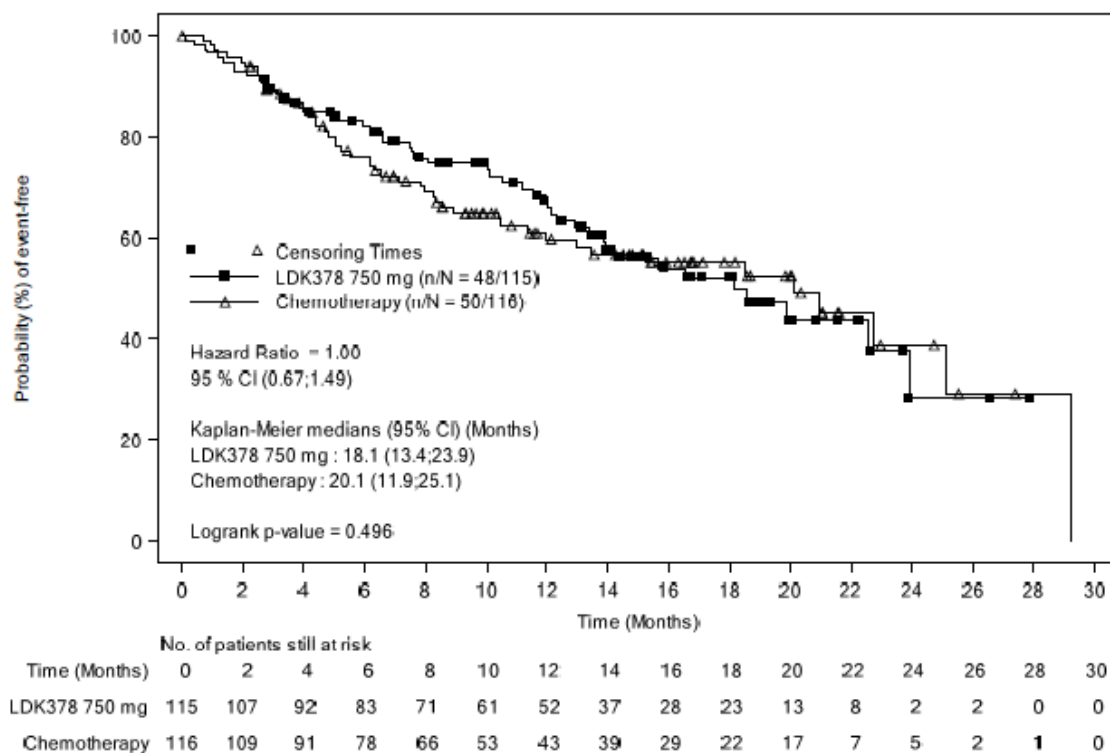


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

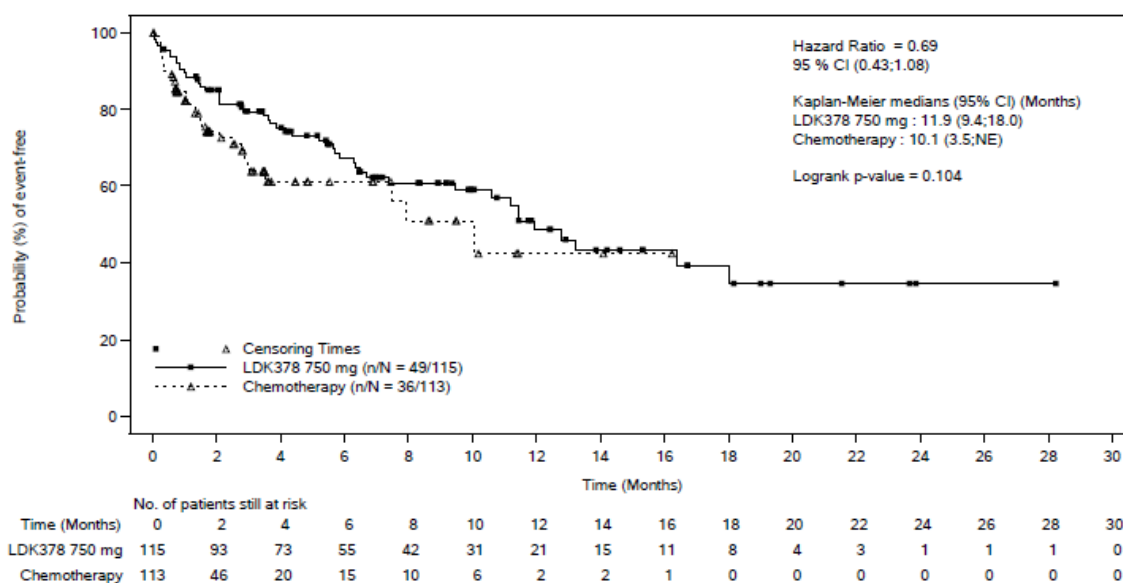


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

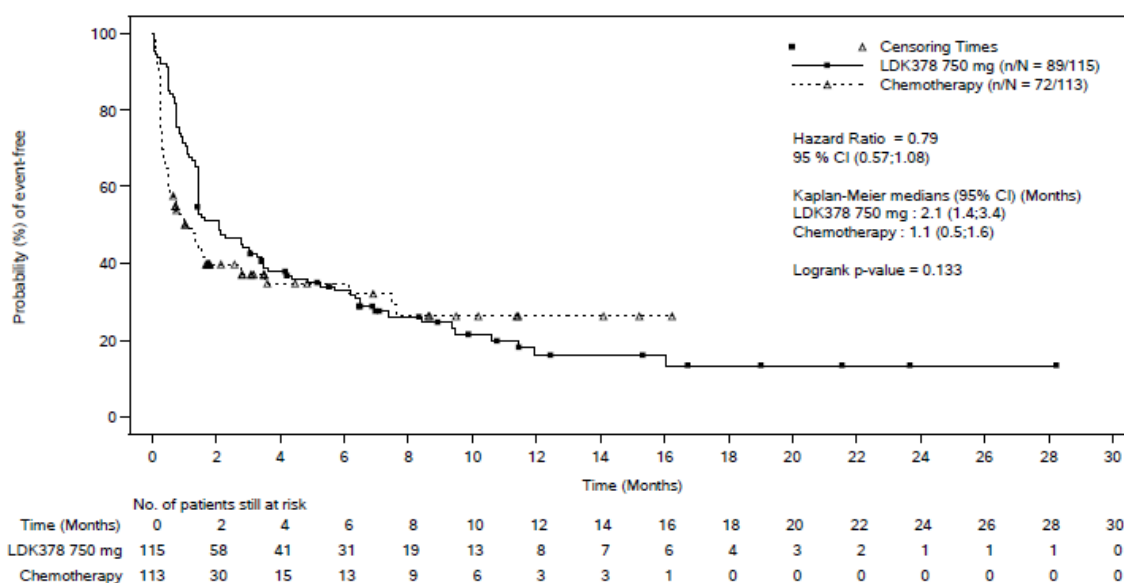


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

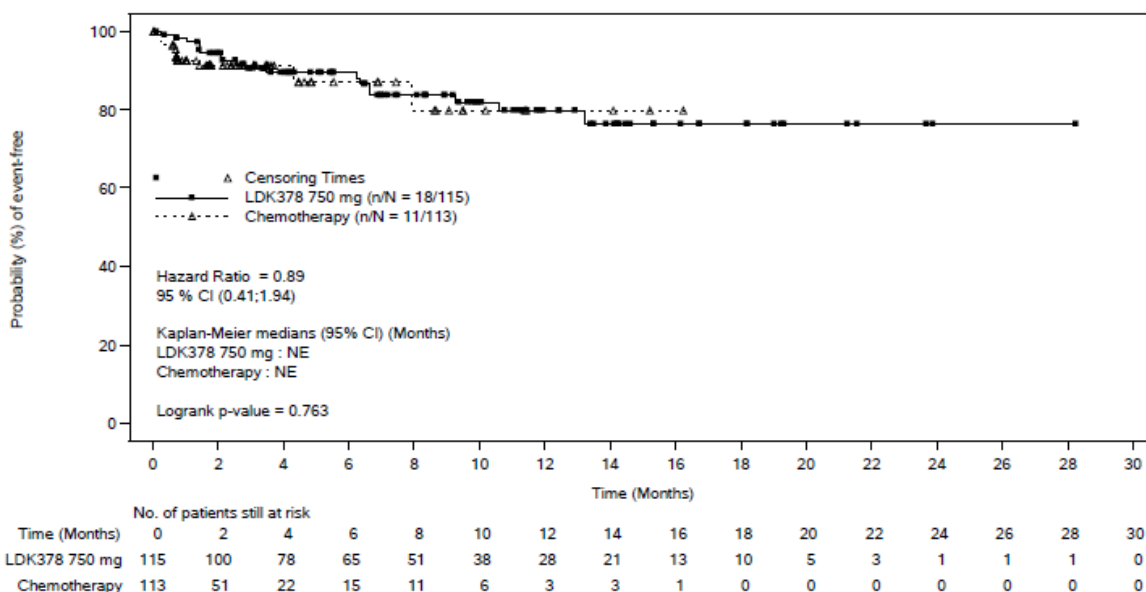


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Anhang B – Rücklaufquote zum LCSS-Fragebogen in der Studie ASCEND-5

Tabelle 20: Rücklaufquote (LCSS-Fragebogen) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie Zeitpunkt	Ceritinib		Chemotherapie	
	N ^a	Anzahl Patienten, die das Instrument ausgefüllt haben n (%) ^b	N ^a	Anzahl Patienten, die das Instrument ausgefüllt haben n (%) ^b
ASCEND-5	115		116	
Screening	115	115 (100)	113	108 (93,1)
Zyklus 2 (Tag 1)	115	105 (91,3)	113	89 (76,7)
Zyklus 3 (Tag 1)	107	104 (90,4)	52	51 (44,0)
Zyklus 5 (Tag 1)	98	87 (75,7)	47	30 (25,9)
Zyklus 7 (Tag 1)	84	68 (59,1)	27	16 (13,8)
Zyklus 9 (Tag 1)	72	64 (55,7)	17	15 (12,9)
Zyklus 11 (Tag 1)	65	54 (47,0)	15	14 (12,1)
Zyklus 13 (Tag 1)	53	44 (38,3)	12	9 (7,8)
Zyklus 15 (Tag 1)	46	36 (31,3)	8	5 (4,3)
zu Studienbeginn und mind. 1-mal nachfolgend	115	107 (93,0)	113	85 (73,3)
a: In die Auswertung gingen alle Patienten aus dem Full Analysis Set ein, bei denen zum jeweiligen Messzeitpunkt die randomisierte Behandlungsphase gemäß Dokumentation im elektronischen Patientenprüfbogen noch nicht abgeschlossen war. b: Prozentangaben (%) bezogen auf die Anzahl randomisierter Patienten. LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; mind.: mindestens; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Anhang C – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 21: Häufige UE (PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceritinib N = 115	Chemotherapie N = 113
ASCEND-5		
Gesamtrate UE	115 (100,0)	112 (99,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108 (93,9)	65 (57,5)
Diarrhoe	83 (72,2)	20 (17,7)
Uebelkeit	76 (66,1)	26 (23,0)
Erbrechen	60 (52,2)	6 (5,3)
Abdominalschmerz	25 (21,7)	11 (9,7)
Obstipation	22 (19,1)	15 (13,3)
Schmerzen Oberbauch	18 (15,7)	5 (4,4)
Stomatitis	5 (4,3)	15 (13,3)
Untersuchungen	85 (73,9)	39 (34,5)
Alaninaminotransferase erhoeht	49 (42,6)	10 (8,8)
Aspartataminotransferase erhoeht	42 (36,5)	5 (4,4)
Gewicht erniedrigt	34 (29,6)	7 (6,2)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	26 (22,6)	1 (0,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	26 (22,6)	2 (1,8)
Kreatinin im Blut erhoeht	22 (19,1)	0 (0)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	13 (11,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	71 (61,7)	71 (62,8)
Ermuedung	31 (27,0)	32 (28,3)
Asthenie	26 (22,6)	21 (18,6)
Fieber	19 (16,5)	17 (15,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	15 (13,0)	4 (3,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	65 (56,5)	34 (30,1)
Appetit vermindert	48 (41,7)	22 (19,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	50 (43,5)	47 (41,6)
Rueckenschmerzen	25 (21,7)	8 (7,1)
Arthralgie	12 (10,4)	13 (11,5)
Myalgie	4 (3,5)	13 (11,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Häufige UE (PT $\geq$ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceritinib N = 115	Chemotherapie N = 113
ASCEND-5		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (41,7)	60 (53,1)
Dyspnoe	20 (17,4)	21 (18,6)
Husten	16 (13,9)	18 (15,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (39,1)	30 (26,5)
Nasopharyngitis	12 (10,4)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	45 (39,1)	45 (39,8)
Kopfschmerz	22 (19,1)	17 (15,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	39 (33,9)	39 (34,5)
Ausschlag	13 (11,3)	12 (10,6)
Alopezie	6 (5,2)	24 (21,2)
Herzerkrankungen	21 (18,3)	8 (7,1)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (13,9)	23 (20,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (10,4)	45 (39,8)
Anaemie	6 (5,2)	19 (16,8)
Neutropenie	4 (3,5)	23 (20,4)
Augenerkrankungen	12 (10,4)	13 (11,5)
Gefäusserkrankungen	12 (10,4)	11 (9,7)
a: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 22: Häufige SUE (PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceritinib N = 115	Chemotherapie N = 113
ASCEND-5		
Gesamtrate SUE	49 (42,6)	36 (31,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (13,0)	8 (7,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	5 (4,3)	2 (1,8)
Fieber	4 (3,5)	2 (1,8)
Asthenie	2 (1,7)	3 (2,7)
Ermuedung	2 (1,7)	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (13,0)	10 (8,8)
Dyspnoe	7 (6,1)	5 (4,4)
Pleuraerguss	5 (4,3)	2 (1,8)
respiratorische Insuffizienz	3 (2,6)	0 (0)
Pneumonitis	0 (0)	2 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (8,7)	3 (2,7)
Uebelkeit	6 (5,2)	0 (0)
Erbrechen	5 (4,3)	0 (0)
Diarrhoe	2 (1,7)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	10 (8,7)	8 (7,1)
Pneumonie	5 (4,3)	2 (1,8)
Atemwegsinfektion	2 (1,7)	0 (0)
neutropenische Sepsis	0 (0)	2 (1,8)
Herzerkrankungen	9 (7,8)	2 (1,8)
Perikarderguss	4 (3,5)	1 (0,9)
Vorhofflimmern	2 (1,7)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (7,8)	6 (5,3)
Epilepsie	2 (1,7)	0 (0)
Krampfanfall	1 (0,9)	2 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	4 (3,5)	2 (1,8)
Dehydratation	2 (1,7)	1 (0,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (3,5)	3 (2,7)
Muskelschwaeche	2 (1,7)	0 (0)
Rueckenschmerzen	0 (0)	2 (1,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige SUE (PT $\geq$ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceritinib N = 115	Chemotherapie N = 113
ASCEND-5		
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,7)	1 (0,9)
Untersuchungen	1 (0,9)	2 (1,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (1,8)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	3 (2,7)
a: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige schwere UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceritinib N = 115	Chemotherapie N = 113
ASCEND-5		
Gesamtrate schwere UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	89 (77,4)	72 (63,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (16,5)	6 (5,3)
Diarrhoe	5 (4,3)	1 (0,9)
Uebelkeit	9 (7,8)	2 (1,8)
Erbrechen	9 (7,8)	1 (0,9)
Stomatitis	3 (2,6)	2 (1,8)
Untersuchungen	50 (43,5)	19 (16,8)
Alaninaminotransferase erhöht	24 (20,9)	2 (1,8)
Aspartataminotransferase erhöht	16 (13,9)	1 (0,9)
Gewicht erniedrigt	3 (2,6)	1 (0,9)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	7 (6,1)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	24 (20,9)	1 (0,9)
Amylase erhöht	5 (4,3)	3 (2,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	5 (4,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,9)	8 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (18,3)	15 (13,3)
Ermüdung	6 (5,2)	5 (4,4)
Asthenie	6 (5,2)	7 (6,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	5 (4,3)	3 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (12,2)	7 (6,2)
Appetit vermindert	2 (1,7)	3 (2,7)
Hypokaliämie	6 (5,2)	0 (0)
Hypoglykämie	6 (5,2)	2 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (4,3)	9 (8,0)
Rückenschmerzen	1 (0,9)	3 (2,7)
Arthralgie	0 (0)	3 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (12,2)	13 (11,5)
Dyspnoe	6 (5,2)	7 (6,2)
Pleuraerguss	5 (4,3)	3 (2,7)
respiratorische Insuffizienz	3 (2,6)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige schwere UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceritinib N = 115	Chemotherapie N = 113
ASCEND-5		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (8,7)	7 (6,2)
Pneumonie	6 (5,2)	2 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (7,0)	10 (8,8)
Herzerkrankungen	7 (6,1)	2 (1,8)
Perikarderguss	3 (2,6)	1 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,9)	28 (24,8)
Anaemie	0 (0)	5 (4,4)
Neutropenie	1 (0,9)	17 (15,0)
Leukopenie	0 (0)	5 (4,4)
febrile Neutropenie	0 (0)	6 (5,3)
a: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (PT $\geq$ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceritinib N = 115	Chemotherapie N = 113
ASCEND-5		
Gesamtrate Therapieabbruch wegen UE	18 (15,7)	11 (9,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (6,1)	3 (2,7)
Dyspnoe	3 (2,6)	2 (1,8)
Pleuraerguss	2 (1,7)	0 (0)
Herzerkrankungen	4 (3,5)	0 (0)
Perikarderguss	2 (1,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,6)	6 (5,3)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (1,7)	1 (0,9)
Asthenie	0 (0)	4 (3,5)
Untersuchungen	2 (1,7)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,7)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (1,7)	0 (0)
a: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Potenberg, Jochem	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V. - DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?