

IQWiG-Berichte – Nr. 490

**Ceritinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A16-62**

Addendum

Auftrag: A17-05
Version: 1.1
Stand: 01.03.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-62

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.02.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-05

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Thomas Kaiser

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	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Datenverfügbarkeit.....	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	3
2.2.1 Verzerrungspotenzial.....	3
2.2.2 Ergebnisse.....	3
2.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	9
2.2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	16
3 Literatur	19
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ASCEND-5	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	4
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	11
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ceritinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	21
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	21
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	22
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	22
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	23
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Husten (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	23
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Alopezie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	24
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	24
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	25
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	25
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	26
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	26
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	27

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	27
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	28
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)	28
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
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)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.02.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-62 (Ceritinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

In seinem Dossier hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum Nachweis des Zusatznutzens von Ceritinib Ergebnisse aus der Studie ASCEND-5 [1-4] vorgelegt. Dazu gehörten auch Auswertungen zu Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE). Diese waren jedoch nicht verwertbar, da die Daten vom pU nicht angemessen ausgewertet worden waren [5].

Im Rahmen der Anhörung hat der pU veränderte Analysen zu Symptomen, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UE vorgelegt [6,7]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Analysen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 01.03.2017 ersetzt die Version 1.0 des Addendums zum Auftrag A16-62 vom 23.02.2017. Folgende Änderung ist in Version 1.1 gegenüber der Version 1.0 enthalten:

- Die Ergebnisse zu den Endpunkten „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ sind in Tabelle 2 ergänzt worden. Beide Endpunkte waren bereits in der Version 1.0 sowohl in Tabelle 1 als auch Tabelle 3 enthalten.

Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderung nicht beeinflusst.

2 Bewertung

2.1 Datenverfügbarkeit

Neue Auswertungen zu Fragestellung 1 der Dossierbewertung (Studie ASCEND-5)

Der pU hat für die Nutzenbewertung von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed die Studie ASCEND-5 vorgelegt, die in der Dossierbewertung A16-62 bewertet wurde [5,8]. Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ceritinib mit einer Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed. Eingeschlossen wurden 231 erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (Ceritinib: N = 115; Chemotherapie: N = 116). Die Studie ASCEND-5 ist für die Fragestellung 1 der Dossierbewertung (Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) relevant.

Responderanalysen zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

In der Studie ASCEND-5 wurden Symptome mittels 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) erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30. In seinem Dossier zum aktuellen Bewertungsverfahren hatte der pU Responderanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um einen validierten Schwellenwert gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium vorgelegt. Diese Auswertungen waren jedoch nicht sinnvoll interpretierbar und damit nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Aufgrund des Designs der Studie ASCEND-5 war davon auszugehen, dass insbesondere im Vergleichstherapiearm einmalige Verschlechterungen häufig auch als dauerhaft bezeichnet wurden, da die meisten Patienten im Vergleichsarm wegen einer Progression keine Folgebeobachtung erhielten. Es war daher nicht auszuschließen, dass nicht der tatsächlich angestrebte Vergleich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung 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). Für die ausführliche Beschreibung wird auf die Dossierbewertung A16-62 verwiesen.

Im Rahmen der Anhörung zum aktuellen Bewertungsverfahren hat der pU für Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um einen validierten Schwellenwert gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium vorgelegt.

Analysen zu spezifischen UE-Endpunkten

Der pU hatte in seinem Dossier nur selektiv Auswertungen zu spezifischen UE (einzelne Systemorganklassen [SOC]) vorgelegt. Es fehlten entsprechende Analysen für alle SOC zu schweren UE, SUE sowie Abbruch wegen UE. Im Rahmen der Anhörung hat der pU solche Analysen nachgeliefert. Diese nachträglich vorgelegten Analysen sind für die Nutzenbewertung verwertbar.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Verzerrungspotenzial

Die vom pU nachgereichten Analysen zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den UE sind potenziell hoch verzerrt.

Die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nur bis zur Progression erhoben, die UE-Endpunkte bis zu 30 Tage nach der Progression oder bis zum Wechsel vom Chemotherapiearm auf Ceritinib.

Da die Beobachtungszeit an die Progression gekoppelt war ergeben sich deutliche Unterscheide in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Für alle Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial wegen potenzieller informativer Zensierung vor (detaillierte Beschreibung siehe Dossierbewertung A16-62). Ein weiterer verzerrender Aspekt ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

2.2.2 Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die vom pU nachgereichten Ergebnisse zum Vergleich von Ceritinib mit Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen sind, sofern verfügbar, im Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie weiterer Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind der Dossierbewertung A16-62 zu entnehmen.

Tabelle 1: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib		Chemotherapie		Ceritinib vs Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
ASCEND-5					
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^a					
Dyspnoe	115	11,0 [4,4; n. b.] 45 (39,1)	116	4,1 [1,7; n. b.] 27 (23,3)	0,70 [0,43; 1,15] 0,158
Fatigue	115	1,5 [1,4; 2,8] 73 (63,5)	116	1,0 [0,8; 2,1] 50 (43,1)	0,77 [0,53; 1,11] 0,150
Schlaflosigkeit	115	7,2 [2,8; n. b.] 51 (44,3)	116	4,1 [2,8; 12,5] 30 (25,9)	0,88 [0,55; 1,41] 0,621
Schmerzen	115	2,8 [1,5; 7,1] 64 (55,7)	116	3,1 [1,2; 6,9] 38 (32,8)	0,82 [0,54; 1,24] 0,355
Appetitverlust	115	1,5 [1,1; 2,8] 74 (64,3)	116	3,7 [1,6; n. b.] 29 (25,0)	1,60 [1,03; 2,47] 0,040
Diarrhö	115	0,9 [0,9; 1,4] 82 (71,3)	116	8,3 [5,7; n. b.] 20 (17,2)	3,57 [2,18; 5,84] < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	115	0,9 [0,8; 1,4] 82 (71,3)	116	5,6 [2,4; n. b.] 28 (24,1)	2,48 [1,61; 3,81] < 0,001
Obstipation	115	n. e. [5,8; n. b.] 40 (34,8)	116	7,0 [3,6; n. b.] 24 (20,7)	0,75 [0,44; 1,28] 0,280
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^a					
Dyspnoe	115	4,2 [1,5; 7,1] 61 (53,0)	116	2,1 [1,0; 5,5] 41 (35,3)	0,76 [0,50; 1,14] 0,183
Schmerzen (Brust)	115	18,0 [7,0; n. b.] 39 (33,9)	116	7,1 [4,2; n. b.] 20 (17,2)	0,99 [0,57; 1,72] 0,972
Schmerzen (Arm / Schulter)	115	n. e. [13,6; n. b.] 32 (27,8)	116	5,6 [3,6; n. b.] 26 (22,4)	0,56 [0,33; 0,95] 0,030
Schmerzen (andere)	115	5,6 [3,1; 19,7] 51 (44,3)	116	2,1 [1,0; 5,7] 42 (36,2)	0,52 [0,34; 0,80] 0,003
Husten	115	n. e. [9,1; n. b.] 35 (30,4)	116	5,7 [2,8; n. b.] 25 (21,6)	0,50 [0,29; 0,86] 0,011
Hämoptoe	115	n. e. 4 (3,5)	116	n. e. [8,6; n. b.] 4 (3,4)	0,30 [0,06; 1,42] 0,111

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib		Chemotherapie		Ceritinib vs Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
ASCEND-5					
Alopezie	115	n. e. 19 (16,5)	116	1,0 [0,8; 1,4] 55 (47,4)	0,12 [0,06; 0,20] < 0,001
Dysphagie	115	n. e. 27 (23,5)	116	6,8 [3,3; n. b.] 22 (19,0)	0,60 [0,34; 1,07] 0,077
Mundschmerzen	115	n. e. [11,0; n. b.] 30 (26,1)	116	5,6 [2,8; n. b.] 27 (23,3)	0,42 [0,25; 0,73] 0,002
periphere Neuropathie	115	n. e. [7,2; n. b.] 35 (30,4)	116	2,9 [1,7; 9,0] 35 (30,2)	0,32 [0,19; 0,54] < 0,001
LCSS (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^b					
ASBI ^c	115	20,0 [11,1; n. b.] 33 (28,7)	116	8,5 [2,9; n. b.] 20 (17,2)	0,69 [0,38; 1,22] 0,200
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung					
MID 7 Punkte			Keine Daten		
MID 10 Punkte	115	2,9 [1,6; 12,4] 59 (51,3)	116	2,9 [1,0; 5,6] 41 (35,3)	0,82 [0,54; 1,24] 0,342
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^a					
globaler Gesundheitsstatus	115	3,0 [1,5; 11,0] 62 (53,9)	116	6,2 [1,1; 11,1] 35 (30,2)	0,95 [0,62; 1,46] 0,811
emotionale Funktion	115	n. e. [11,0; n. b.] 36 (31,3)	116	7,0 [3,6; n. b.] 20 (17,2)	0,81 [0,46; 1,42] 0,461
kognitive Funktion	115	4,4 [2,8; 9,5] 59 (51,3)	116	n. e. [1,8; n. b.] 27 (23,3)	0,96 [0,60; 1,55] 0,871
körperliche Funktion	115	9,9 [4,2; n. b.] 51 (44,3)	116	2,9 [1,5; 7,0] 37 (31,9)	0,60 [0,38; 0,93] 0,022
Rollenfunktion	115	5,6 [1,8; 8,5] 59 (51,3)	116	1,7 [0,9; 3,3] 43 (37,1)	0,62 [0,41; 0,93] 0,020
soziale Funktion	115	2,8 [1,4; 8,3] 67 (58,3)	116	1,4 [0,9; 5,5] 46 (39,7)	0,66 [0,45; 0,98] 0,036

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib		Chemotherapie		Ceritinib vs Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
ASCEND-5					
Nebenwirkungen					
spezifische UE					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	115	2,3 [1,4; 8,5] 71 (61,7)	113	0,9 [0,4; 2,1] 71 (62,8)	0,59 [0,41; 0,83] 0,003
Erkrankungen des Nervensystems	115	11,3 [8,9; 26,9] 45 (39,1)	113	4,9 [2,6; 8,3] 45 (39,8)	0,46 [0,29; 0,72] < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	115	19,1 [6,6; 22,1] 48 (41,7)	113	2,1 [1,2; 5,5] 60 (53,1)	0,42 [0,28; 0,62] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	115	0,1 [0,1; 0,3] 108 (93,9)	113	1,5 [0,7; 3,2] 65 (57,5)	3,00 [2,17; 4,14] < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4)	115	n. e. 1 (0,9)	113	n. e. 28 (24,8)	0,03 [0,00; 0,20] < 0,001
Untersuchungen (CTCAE-Grad 3 oder 4)	115	10,3 [4,9; n. e.] 50 (43,5)	113	n. e. [7,7; n. e.] 19 (16,8)	1,78 [1,04; 3,06] 0,034
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen (CTCAE- Grad 3 oder 4) ^d	115	n. e. 5 (4,3)	113	n. e. 9 (8,0)	0,25 [0,07; 0,84] 0,018
Psychiatrische Erkrankungen	115	n. e. 16 (13,9)	113	n. e. [7,0; n. e.] 23 (20,4)	0,37 [0,19; 0,73] 0,003

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

<p>a: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. b: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte. c: Mittelwert aus den 6 Symptomskalen des LCSS (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen). d: für die Auswertung aller CTCAE-Grade lag ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis vor: Ceritinib: n = 50 (43,5 %), Chemotherapie: n = 47 (41,6 %), HR = 0,64 [0,42; 0,97]; p = 0,035.</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MID: minimally important difference; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 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</p>

Auf Basis der vorliegenden Daten können für alle Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.2.1) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die vom pU nachgereichten Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bestätigen, dass die mit dem Dossier eingereichten Analysen zur dauerhaften Verschlechterung ungeeignet waren. Während im Ceritinib-Arm mit der neuen Auswertung deutlich mehr Ereignisse registriert werden, ist dies im Vergleichsarm nicht bzw. nicht so ausgeprägt der Fall (z. B. beim Symptom Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30: 71,3 % erstmalige Verschlechterung vs. 33,0 % dauerhafte Verschlechterung unter Ceritinib bzw. 24,1 % vs. 21,6 % im Vergleichsarm).

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und LCSS erhoben.

Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen

Für die Endpunkte Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ceritinib.

Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Alopezie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie

Für die Endpunkte Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante

Unterschiede zugunsten von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik (inkl. der Auswertung zum LCSS [ASBI]) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die weiteren Endpunkte der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand legte der pU in seinem Dossier eine Analyse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um einen Schwellenwert von 10 Punkten vor. Für den Schwellenwert von 7 Punkten fehlte eine solche Analyse.

Die Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sind aus den in der Dossierbewertung A16-62 beschriebenen Gründen nicht sinnvoll interpretierbar. In seinen nachgereichten Daten legt der pU für den Schwellenwert von 10 Punkten eine Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung vor. Für den Schwellenwert von 7 Punkten reicht er zwar ebenfalls eine Analyse nach, allerdings nur für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Diese Analyse ist daher nicht verwertbar.

Da die in der Literatur vorgegebene Spanne 7 bis 10 Punkte beträgt [9], wären für die Ergebnisinterpretation für beide Schwellenwerte Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung wünschenswert gewesen. Das Ergebnis zum oberen Schwellenwert (10 Punkte) ist nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich zusammenfassend kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben.

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion sowie soziale Funktion zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed.

Weitere Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für keine weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Spezifische UE

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte auf Basis der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit, der vom pU vorgelegten Überlebenszeitanalysen, statistisch signifikanter Gruppenunterschiede sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Auf diesem Weg wurden die nachfolgend benannten UE-Endpunkte ausgewählt.

Für die UE-Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Psychiatrische Erkrankungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed.

Für die UE-Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Untersuchungen (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed.

2.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene unter Berücksichtigung des vorliegenden Addendums sowie der Dossierbewertung A16-62 dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Da für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder aus dem Dossier noch aus den vom pU nachgereichten Daten hervorgeht, dass es sich um

schwere oder schwerwiegende Symptome handelt, werden diese Endpunkte den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Median 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		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^c		
Dyspnoe	Median: 11,0 vs. 4,1 Monate HR: 0,70 [0,43; 1,15] p = 0,158	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 1,5 vs. 1,0 Monate HR: 0,77 [0,53; 1,11] p = 0,150	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 7,2 vs. 4,1 Monate HR: 0,88 [0,55; 1,41] p = 0,621	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 2,8 vs. 3,1 Monate HR: 0,82 [0,54; 1,24] p = 0,355	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 1,5 vs. 3,7 Monate HR: 1,60 [1,03; 2,47] HR: 0,63 [0,40; 0,97] ^d p = 0,040 ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 0,9 vs. 8,3 Monate HR: 3,57 [2,18; 5,84] HR: 0,28 [0,17; 0,46] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit und Erbrechen	Median: 0,9 vs. 5,6 Monate HR: 2,48 [1,61; 3,81] HR: 0,40 [0,26; 0,62] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation	Median: n. e. vs. 7,0 Monate HR: 0,75 [0,44; 1,28] p = 0,280	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^c		
Dyspnoe	Median: 4,2 vs. 2,1 Monate HR: 0,76 [0,50; 1,14] p = 0,183	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	Median: 18,0 vs. 7,1 Monate HR: 0,99 [0,57; 1,72] p = 0,972	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: n. e. vs. 5,6 Monate HR: 0,56 [0,33; 0,95] p = 0,030 ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	Median: 5,6 vs. 2,1 Monate HR: 0,52 [0,34; 0,80] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Husten	Median: n. e. vs. 5,7 Monate HR: 0,50 [0,29; 0,86] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Hämoptoe	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,06; 1,42] p = 0,111	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alopezie	Median: n. e. vs. 1,0 Monate HR: 0,12 [0,06; 0,20] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dysphagie	Median: n. e. vs. 6,8 Monate HR: 0,60 [0,34; 1,07] p = 0,077	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	Median: n. e. vs. 5,6 Monate HR: 0,42 [0,25; 0,73] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
periphere Neuropathie	Median: n. e. vs. 2,9 Monate HR: 0,32 [0,19; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
LCSS (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^f		
ASBI ^g	Median: 20,0 vs. 8,5 Monate HR: 0,69 [0,38; 1,22] p = 0,200	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		
MID 7 Punkte	Keine Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MID 10 Punkte	Median: 2,9 vs. 2,9 Monate HR: 0,82 [0,54; 1,24] p = 0,342	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^c		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 3,0 vs. 6,2 Monate HR: 0,95 [0,62; 1,46] p = 0,811	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e vs. 7,0 Monate HR: 0,81 [0,46; 1,42] p = 0,461	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 4,4 vs. n. e Monate HR: 0,96 [0,60; 1,55] p = 0,871	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 9,9 vs. 2,9 Monate HR: 0,60 [0,38; 0,93] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion	Median: 5,6 vs. 1,7 Monate HR: 0,62 [0,41; 0,93] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
soziale Funktion	Median: 2,8 vs. 1,4 Monate HR: 0,66 [0,45; 0,98] p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
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
Spezifische UE		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median: 2,3 vs. 0,9 Monate HR: 0,59 [0,41; 0,83] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Nervensystems	Median: 11,3 vs. 4,9 Monate HR: 0,46 [0,29; 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median: 19,1 vs. 2,1 Monate HR: 0,42 [0,28; 0,62] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median: 0,1 vs. 1,5 Monate HR: 3,00 [2,17; 4,14] HR: 0,33 [0,24; 0,46] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,03 [0,00; 0,20] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Untersuchungen (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Median: 10,3 vs. n. e. Monate HR: 1,78 [1,04; 3,06] HR: 0,56 [0,33; 0,96] ^d p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,25 [0,07; 0,84] p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Psychiatrische Erkrankungen	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,37 [0,19; 0,73] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte</p> <p>d: Eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>e: Ein höherer / geringerer Schaden ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist. Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI_o < 1,00</p> <p>f: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte</p> <p>g: Mittelwert aus den 6 Symptomskalen des LCSS (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten, Schmerzen).</p> <p>ASBI: Average Symptom Burden Index; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 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; MID: minimally important difference; 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</p>		

Aufgrund der nachgereichten Unterlagen liegen im Vergleich zur Dossierbewertung A16-62 nun Ergebnisse zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu spezifischen UE vor.

2.2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ceritinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter: Alopezie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie – Ausmaß: jeweils beträchtlich; Schmerzen [andere], Husten – Ausmaß jeweils gering) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptome: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter: Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (darunter körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion) 	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Psychiatrische Erkrankungen – Ausmaß: beträchtlich; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ausmaß: gering) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (darunter: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [CTCAE-Grad 3 oder 4] – Ausmaß: erheblich; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen [CTCAE-Grad 3 oder 4] – Ausmaß beträchtlich) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für höheren Schaden – Ausmaß: gering (Untersuchungen [CTCAE-Grad 3 oder 4])
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte von Ceritinib.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es zum einen zu mehreren Symptomen (z. B. periphere Neuropathie, Husten, Schmerzen) einen Anhaltspunkt für Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering oder beträchtlich. Zum anderen gibt es auch im Bereich der Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden, zumeist bei nicht schweren UE (Ausmaß gering bis beträchtlich), aber auch bei einzelnen schweren UE (Ausmaß beträchtlich bis erheblich). Schließlich zeigt sich auch bei mehreren Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß jeweils gering).

Den positiven Effekten stehen negative Effekte insbesondere bei Endpunkten zum Gastrointestinaltrakt (erhoben als Symptome und Nebenwirkungen) gegenüber. Hier liegen

Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen bzw. für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor.

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte von Ceritinib deutlich. Für Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, gibt es daher einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ceritinib.

Der pU leitet ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, sieht aber eine hohe Aussagesicherheit.

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.

3 Literatur

1. Novartis. 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]. 2016.
2. Novartis. 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]. 2016.
3. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 25.07.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36.
4. Novartis Pharmaceuticals. LDK378 versus chemotherapy in ALK rearranged (ALK positive) patients previously treated with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.04.2016 [Zugriff: 25.07.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-62 [online]. 22.12.2016 [Zugriff: 23.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 471). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-62_Ceritinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.
6. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 471: Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-62. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/264/#tab/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
7. Novartis. 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]. 2017.
8. Novartis Pharma. Ceritinib (Zykadia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 27.09.2019 [Zugriff: 13.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf.

9. 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.

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.

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

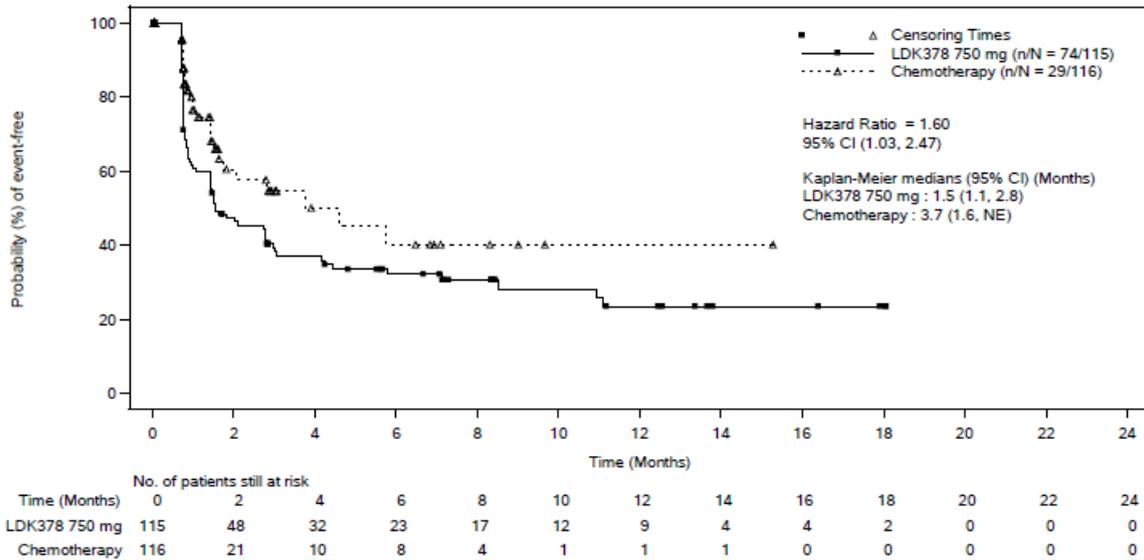


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

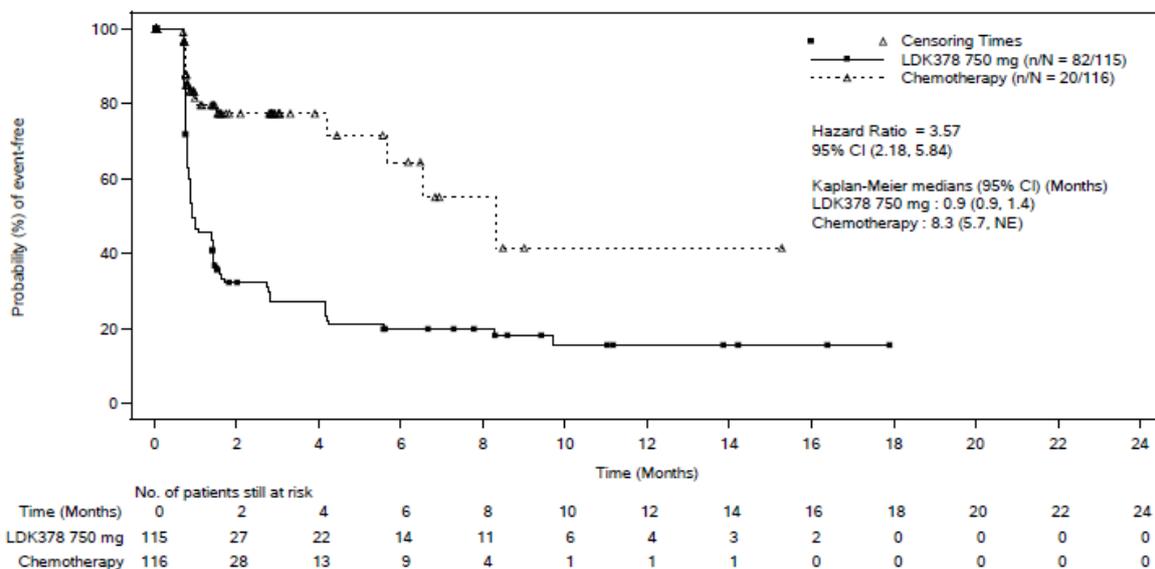


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

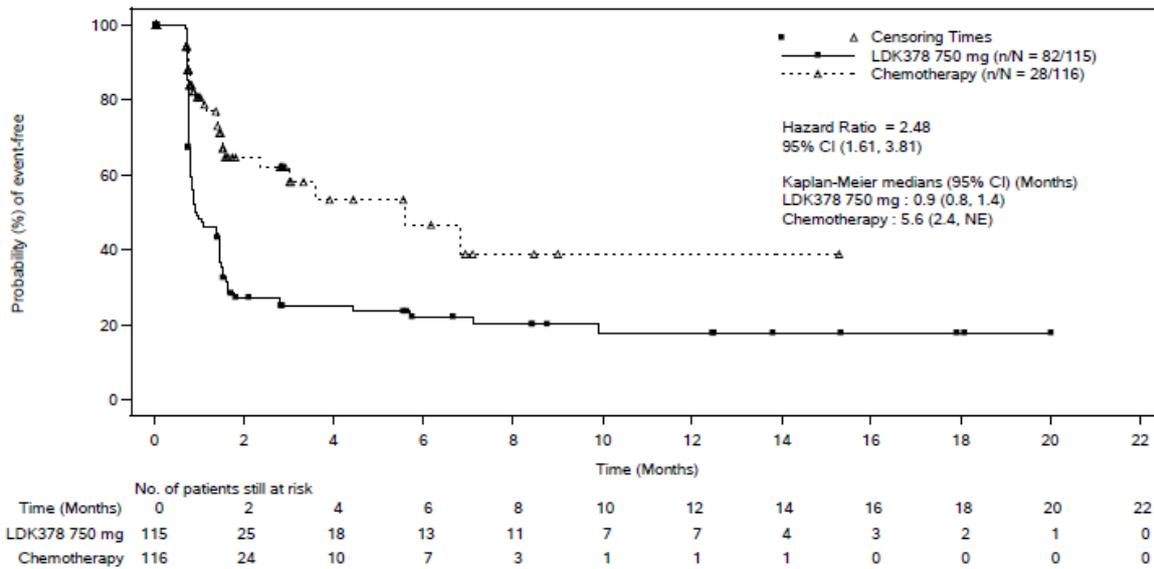


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

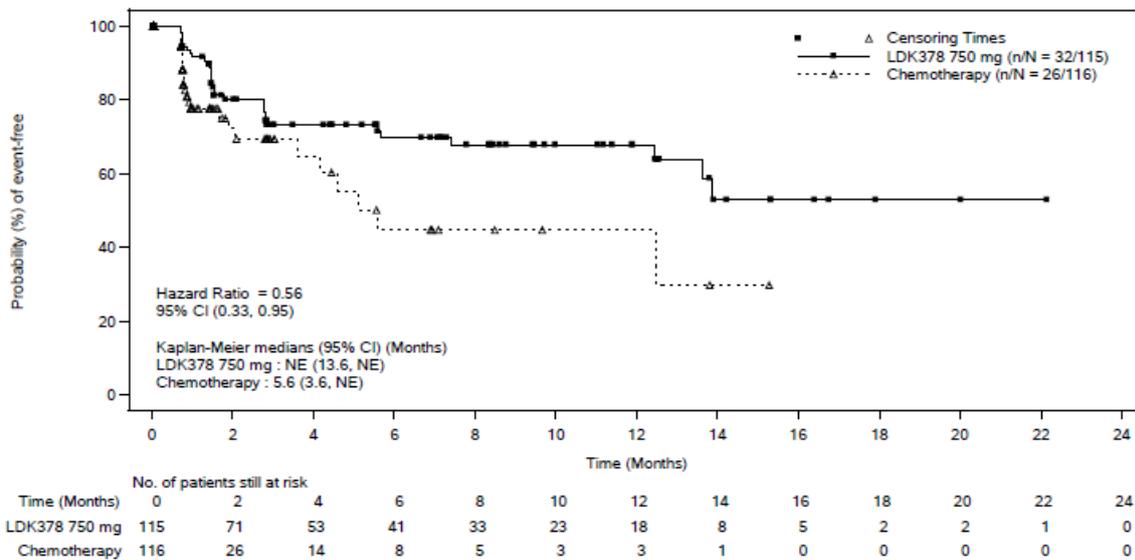


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

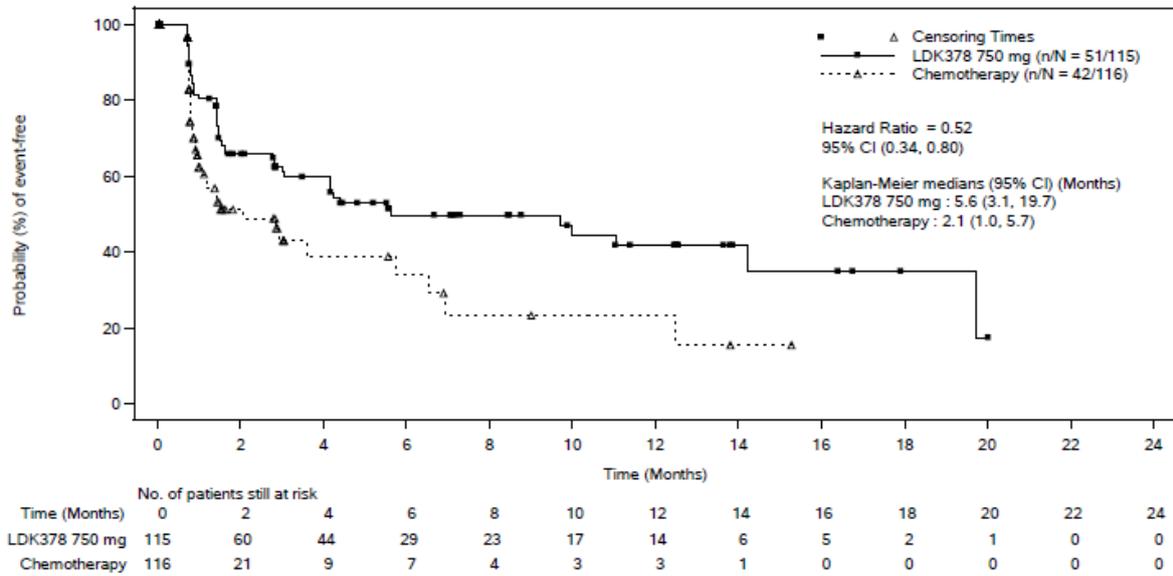


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

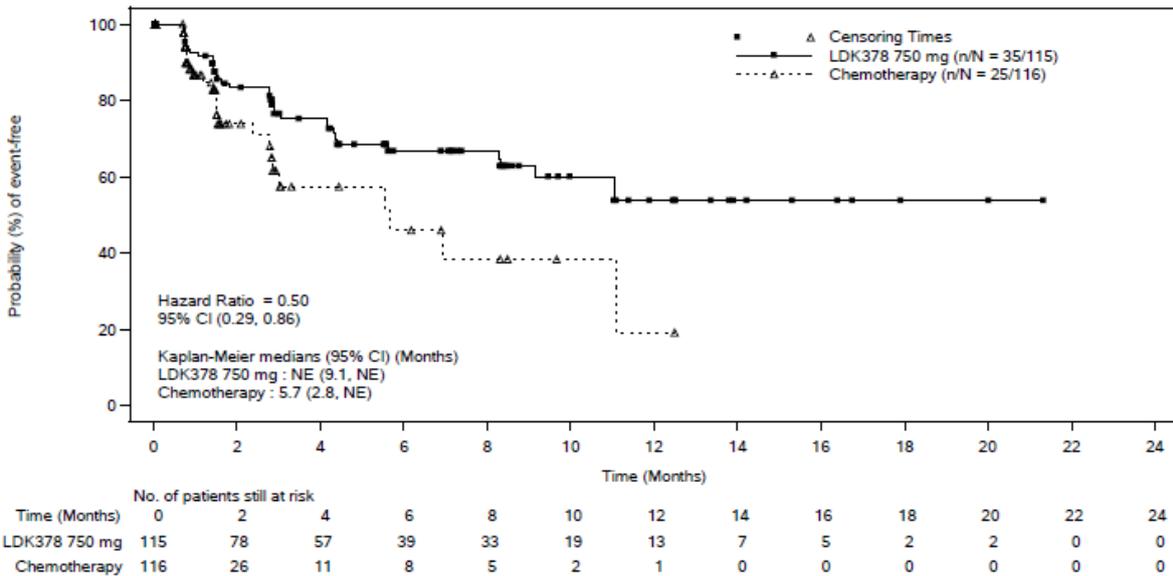


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Husten (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

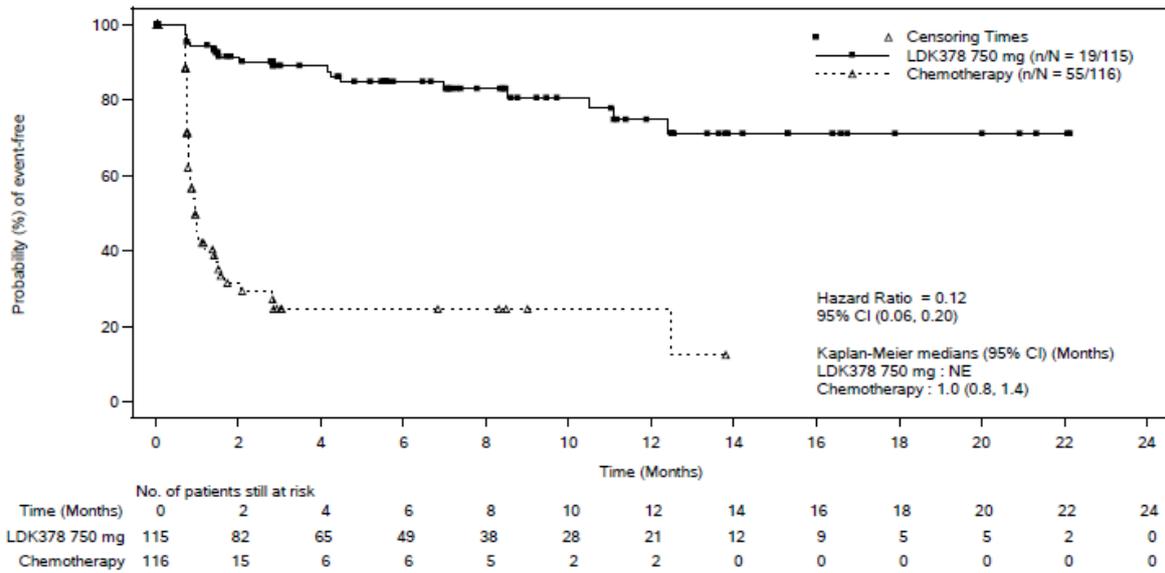


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Alopecie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

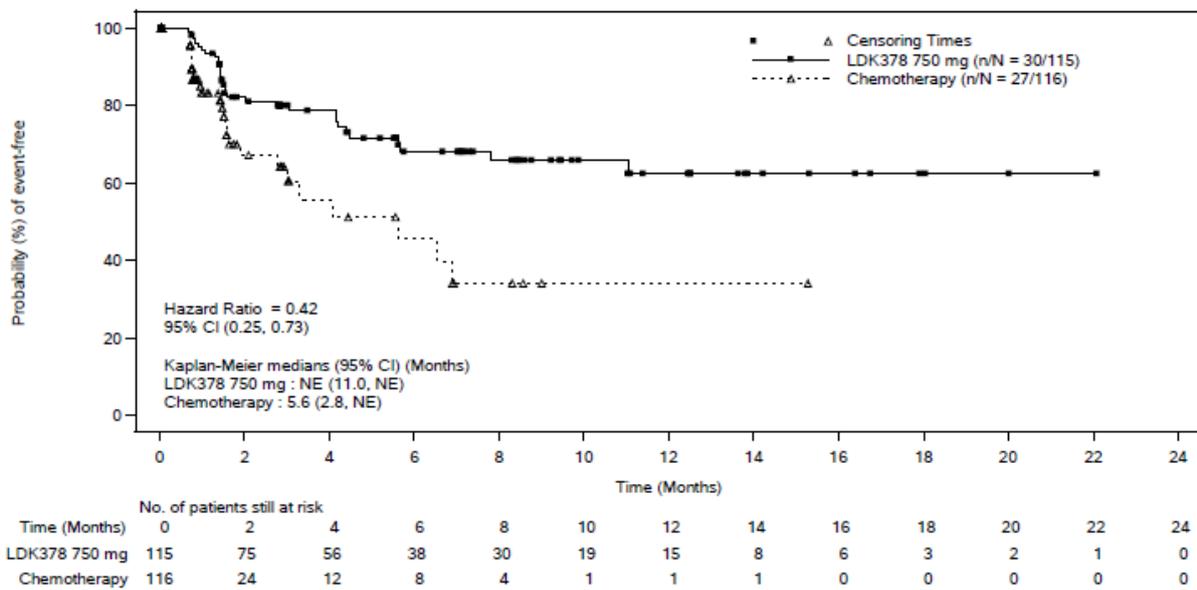


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

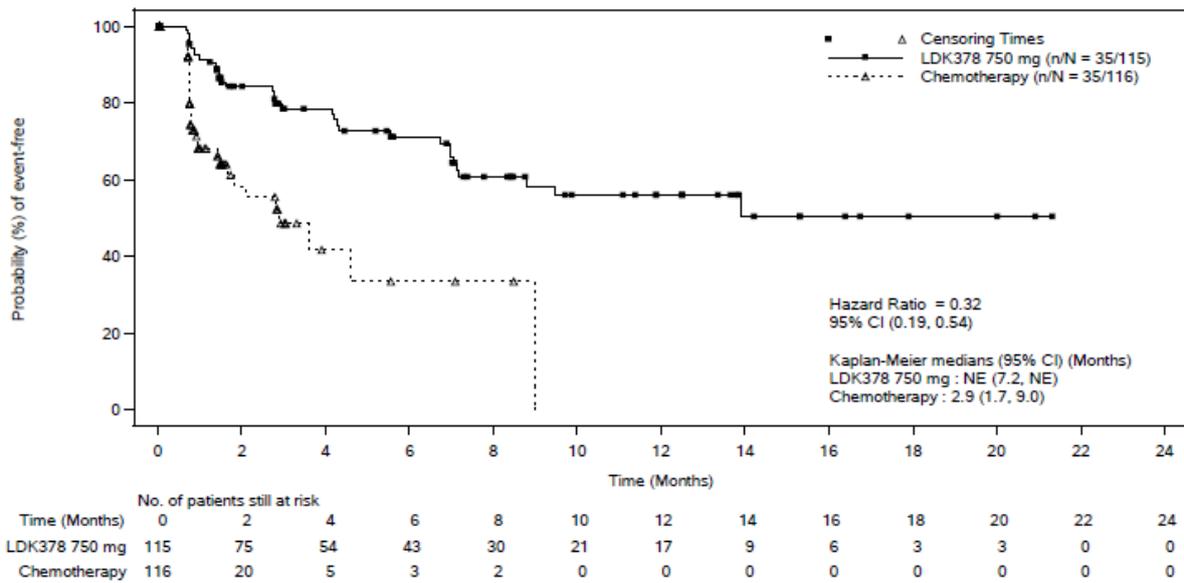


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

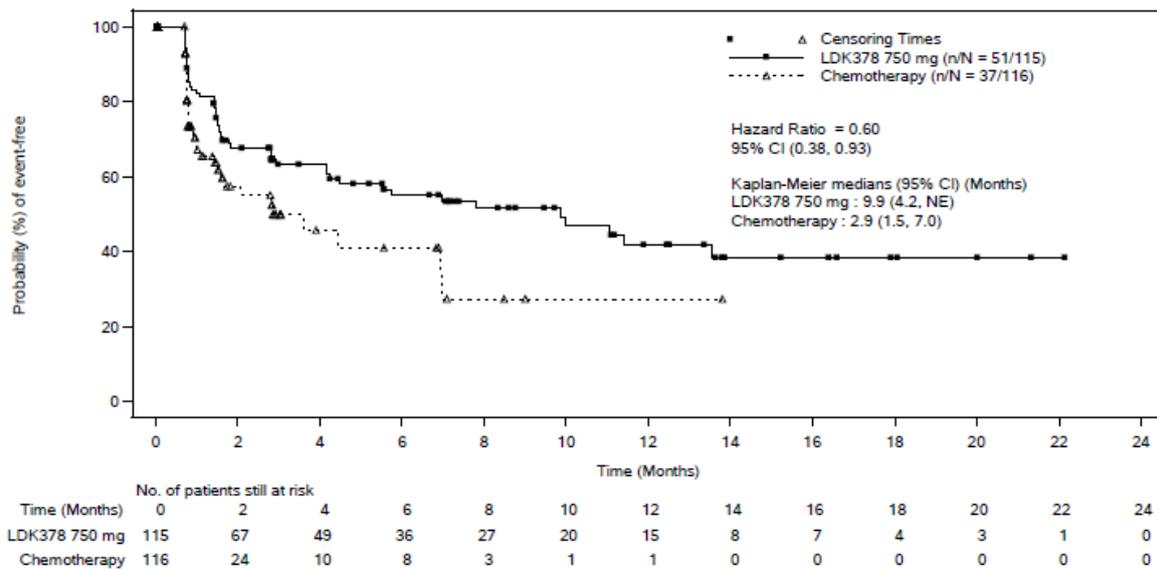


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

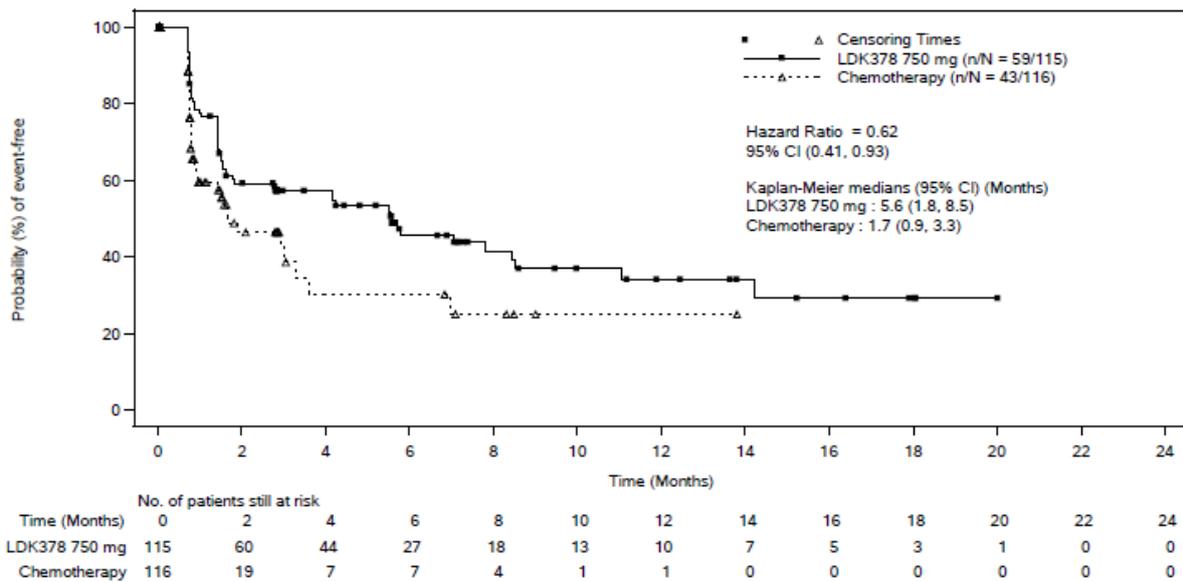


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

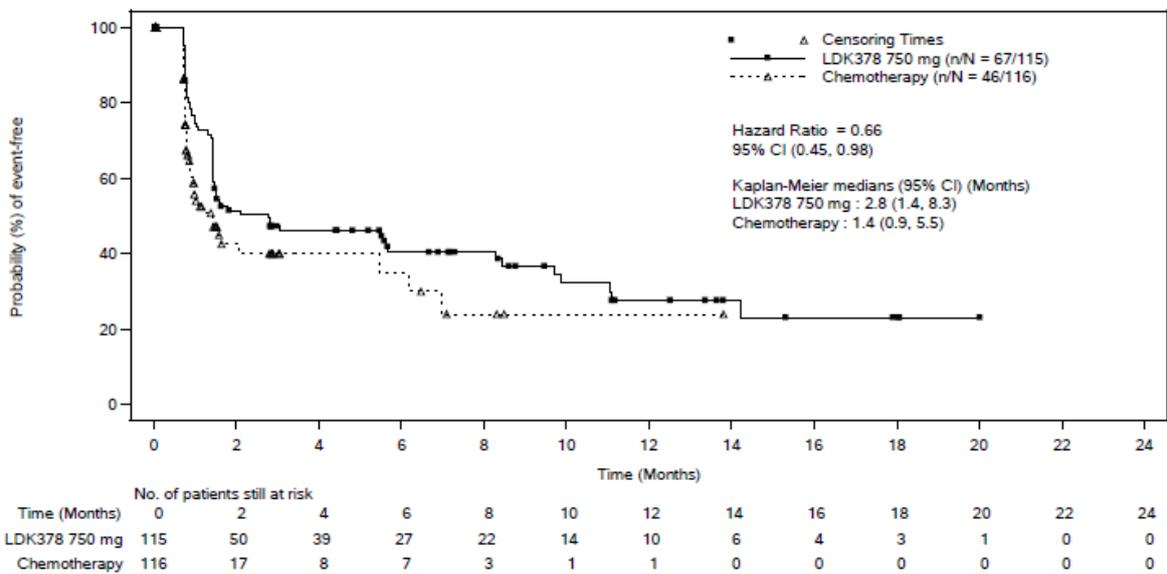


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung: soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

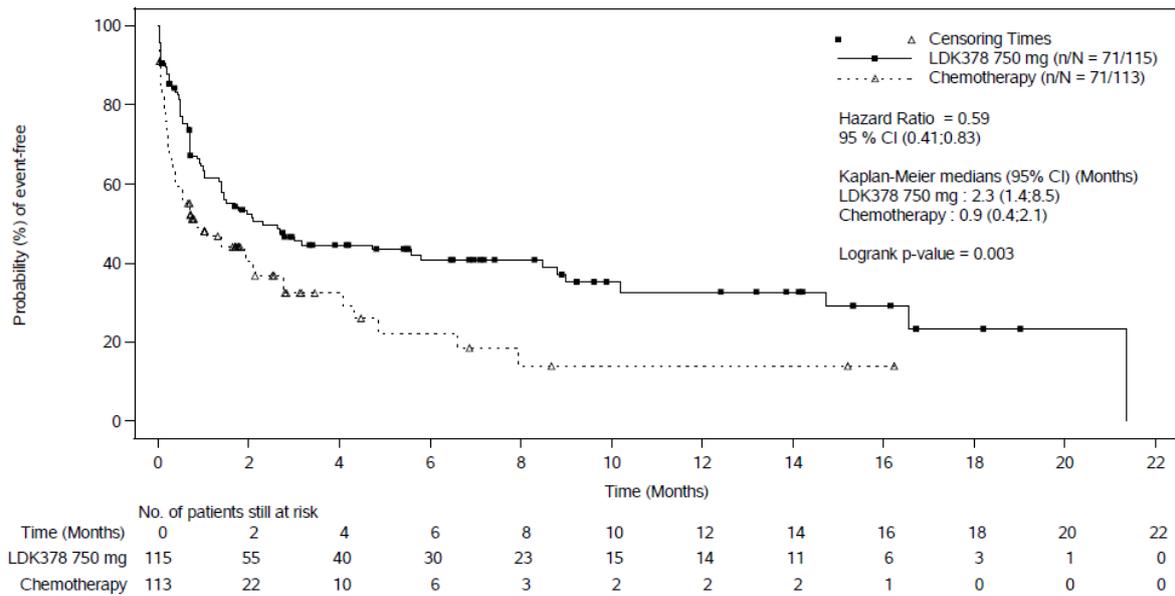


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

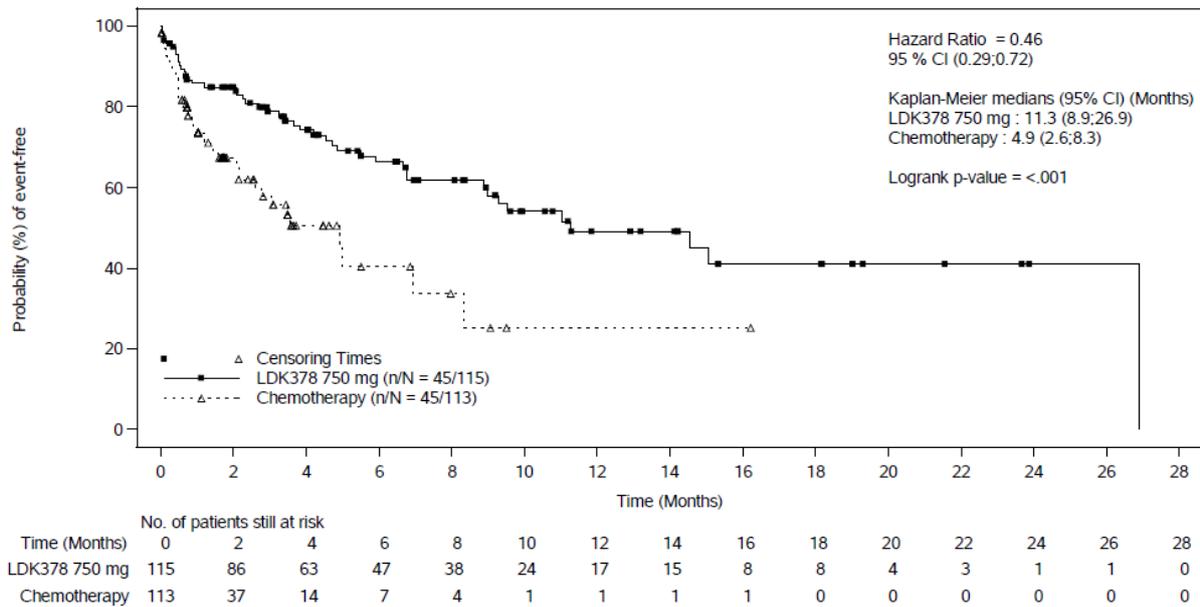


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

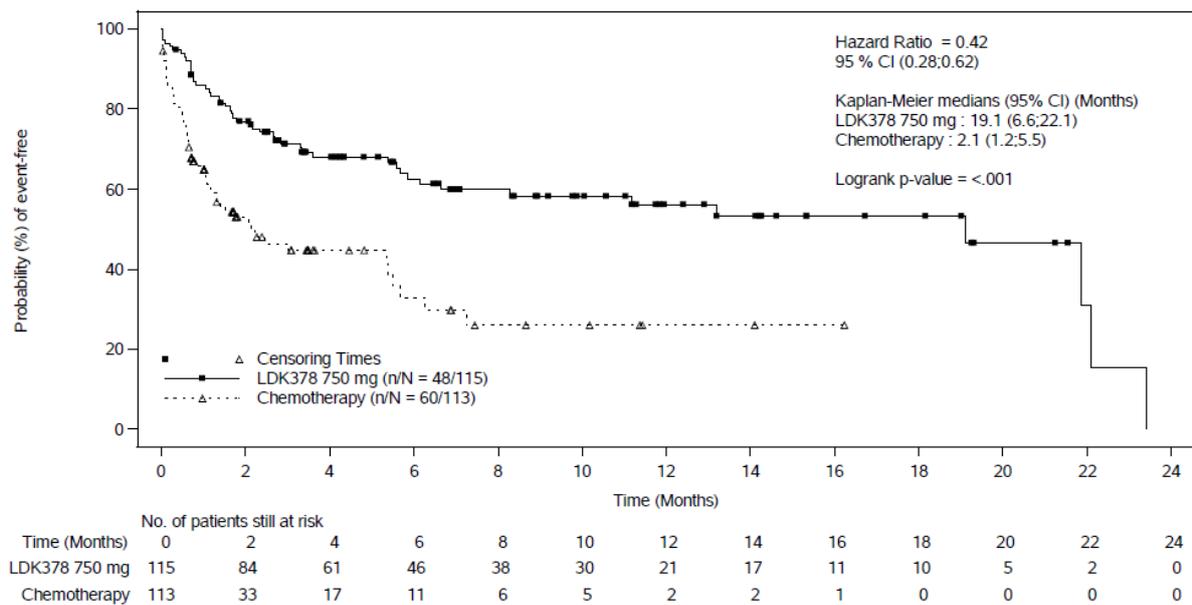


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

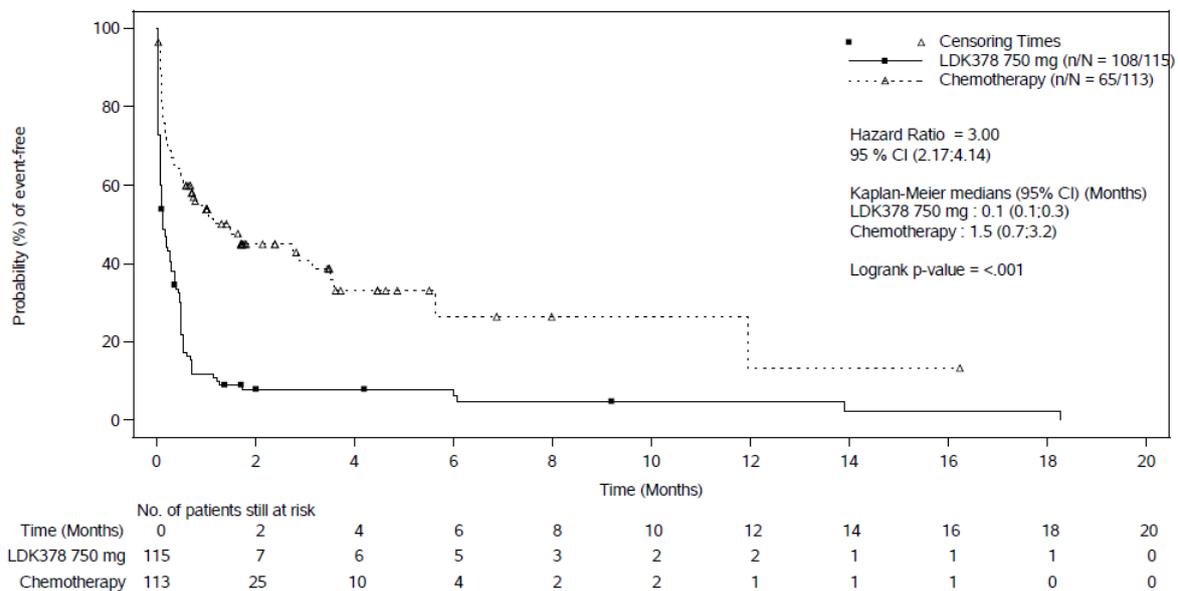


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für UE für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

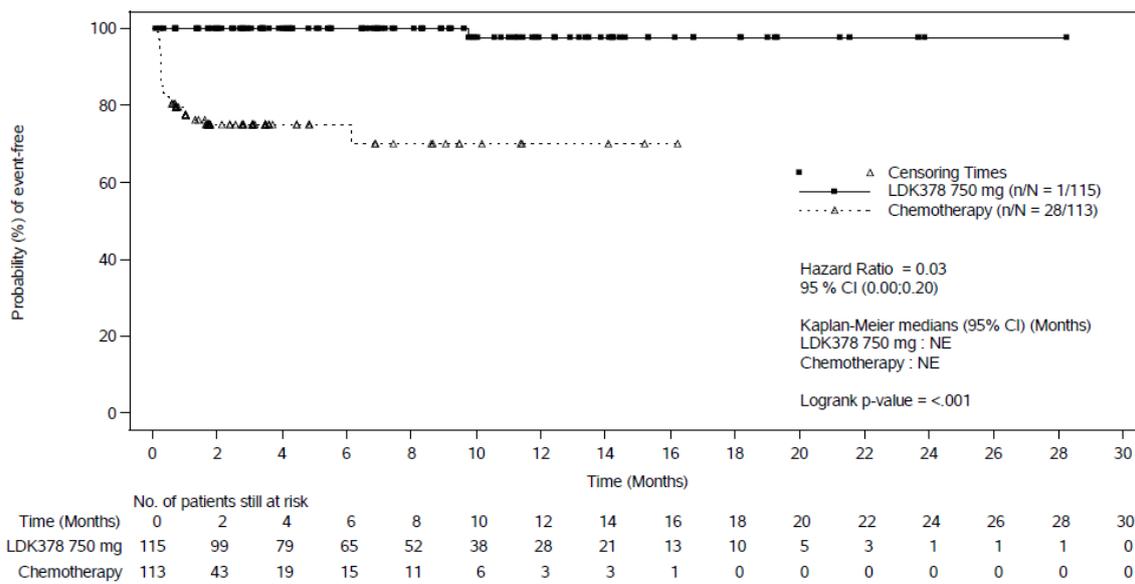


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)