

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. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib im Vergleich mit Crizotinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, Anaplastischen-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC).

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceritinib

Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, Anaplastischen-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)	Crizotinib

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB oder IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.
b: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In seinem Dossier bezieht sich der pU teilweise auf eine frühere Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 07.02.2017, welche neben Crizotinib weitere Alternativen wie z. B. platinbasierte Kombinationschemotherapien umfasste. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA – Crizotinib – durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie von Ceritinib mit Crizotinib. Er identifiziert jedoch 3 für einen indirekten Vergleich von Ceritinib und Crizotinib potenziell

relevante Studien (Studie ASCEND-4 zu Ceritinib sowie die Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 zu Crizotinib).

Ein auf Basis dieser 3 Studien durchgeführter indirekter Vergleich wäre für die Nutzenbewertung in großen Teilen ungeeignet. Der pU selbst führt anhand dieser Studien ebenfalls keinen indirekten Vergleich durch, da auch aus seiner Sicht die 3 Studien hierfür ungeeignet sind.

Studie ASCEND-4 zu Ceritinib

Bei der Studie ASCEND-4 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Zulassungsstudie. In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium (Stadium IIIB oder IV) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder eine Behandlung mit Ceritinib oder mit einer platinbasierten Chemotherapie aus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Cisplatin + Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (Carboplatin + Pemetrexed).

Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 zu Crizotinib

Da die Studie ASCEND-4 die einzige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Ceritinib im Anwendungsgebiet ist und in dieser eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed als Vergleichstherapie eingesetzt wurde, stellt eine platinbasierte Kombinationschemotherapie den einzig möglichen Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich dar.

Zu Crizotinib identifiziert der pU 2 Studien zum Vergleich von Crizotinib mit diesem Brückenkomparator, und zwar die Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029. Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Studien. In die Studien wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eingeschlossen.

Indirekter Vergleich auf Basis der Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029

Zwischen den Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 ergeben sich Unterschiede im Brückenkomparator:

- In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm für maximal 4 Zyklen à 21 Tage eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie. Patientinnen und Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.
- In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war hingegen nicht erlaubt.

Allerdings unterscheiden sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie. Die Unterschiede betreffen daher maßgeblich solche Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird wie z. B. das Gesamtüberleben. Für solche Endpunkte wäre daher ein indirekter Vergleich nicht verwertbar.

Höheres Schadenpotenzial von Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib bei schweren unerwünschten Ereignissen (UEs)

Aus den für die Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014 vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven lässt sich ableiten, dass das Risiko eines schweren UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad 3 oder 4) innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate unter der Kontrollbehandlung bei identischem Therapieregime in beiden Studien ähnlich groß war. Darüber hinaus zeigt sich, dass in beiden Studien unter der Kontrollbehandlung die überwiegende Anzahl schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) während der ersten 3 Behandlungsmonate beobachtet wurde.

Die Kaplan-Meier-Kurven aus den Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014 zeigen darüber hinaus, dass auch unter der jeweiligen Prüflintervention (Ceritinib in Studie ASCEND-4 sowie Crizotinib in Studie PROFILE 1014) die überwiegende Anzahl schwerer UEs bereits während der ersten 3 Behandlungsmonate beobachtet wurde. Innerhalb dieses Zeitraums treten unter Ceritinib auffällig häufiger schwere UEs auf als unter der Kombinationschemotherapie (Studie ASCEND-4), während unter Crizotinib solche Ereignisse auffällig seltener auftreten (Studie PROFILE 1014).

Zusammenfassend ergibt sich damit im Hinblick auf den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein höheres Schadenpotenzial von Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib. Dies lässt der pU in seinem Dossier gänzlich unbeachtet.

Im Hinblick auf verlässliche Aussagen wäre es darüber hinaus sinnvoll und notwendig, Ceritinib gegenüber Crizotinib im Rahmen einer direkten Vergleichsstudie zu untersuchen.

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten für indirekten Vergleich nicht verwertbar

Da in den Studien unterschiedliche Messstrategien zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte angewendet wurden, sind die zugehörigen Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Zusammenfassung

Aufgrund der mangelnden Ähnlichkeit sind die vom pU identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 für einen indirekten Vergleich für langfristige Endpunkte (Gesamtüberleben) sowie patientenberichtete Endpunkte nicht geeignet. Aus den vorliegenden Informationen zum initialen Behandlungszeitraum von 3 Monaten ergibt sich ein höheres Schadenspotenzial von Ceritinib gegenüber Crizotinib, entsprechende Auswertungen legt der pU jedoch nicht vor.

Insgesamt legt der pU keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib vor.

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 in Tabelle 3 dargestellt bewertet.

Tabelle 3: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, Anaplastischen-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)	Crizotinib	Zusatznutzen nicht belegt
a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB oder IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. b: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.