

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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

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 ergaben sich 2 Fragestellungen, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Tabelle 2 zeigt die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Ceritinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^c	Docetaxel oder Pemetrexed
2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven 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 platin-basierte 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, patienten-individuell 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: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA an, weicht aber von der im Beratungsgespräch vom G-BA getroffenen Konkretisierung zur Unterscheidung der beiden Patientengruppen (anhand des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS]) ab.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten.

Ergebnisse

Studienpool des pU

Für die Fragestellung 2 hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt.

Für Fragestellung 1 hat der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Ceritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU hat daher nach Studien für einen historischen Vergleich von Ceritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert. Da er für Crizotinib-vorbehandelte Patienten kaum Daten zu Docetaxel und Pemetrexed identifiziert hat, hat er in seine Untersuchungen auch Studien eingeschlossen, die Pemetrexed oder Docetaxel in der Zweitlinientherapie (oder nachfolgenden Therapielinien) bei Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC untersuchten.

Zu Ceritinib hat der pU 3 prospektive Studien identifiziert, davon 1 bei Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet (Crizotinib-vorbehandelte Patienten, Studie A2201), 1 außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets (Crizotinib-naive Patienten, Studie A2203) und 1, die sowohl innerhalb als auch außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets durchgeführt wurde (Studie X2101).

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU keine prospektive Studie identifiziert, die innerhalb des Anwendungsgebiets durchgeführt wurde, jedoch 2 retrospektive Analysen (Berge 2013 und Ou 2014). Die vom pU identifizierte prospektive Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (PROFILE 1007) sowie 3 weitere retrospektive Analysen (Lee 2011, Lee 2013, Shaw 2013) wurden außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets durchgeführt.

Nicht adjustierte historische Vergleiche des pU zur Fragestellung 1

Der pU hat verschiedene nicht adjustierte historische Vergleiche zu patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der Studien und Analysen A2201, X2101, Ou 2014 sowie PROFILE 1007 durchgeführt.

Die vom pU vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleiche sind sämtlich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht interpretierbar.

Nicht adjustierter historischer Vergleich zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Endpunkte zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU Ergebnisse aus der Ceritinib-Studie A2201, die innerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets durchgeführt wurde, Ergebnissen für die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Chemotherapie-Arm der Studie PROFILE 1007, die außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets durchgeführt wurde, gegenübergestellt.

Die Gegenüberstellung von Daten zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten und solchen zu Crizotinib-naiven Patienten ist nicht interpretierbar. Der pU argumentiert, dass die Ergebnisse aus einem solchen historischen Vergleich per se zuungunsten von Ceritinib verzerrt seien. Der Grund dafür sei, dass Crizotinib-vorbehandelte Patienten insgesamt eine schlechtere Prognose als Crizotinib-naive Patienten hätten, da sie ein progredienteres Erkrankungsstadium aufwiesen. Wenngleich ein weiter fortgeschrittenes Erkrankungsstadium ein verzerrendes Moment darstellen kann, existieren darüber hinaus weitere mögliche verzerrende Aspekte. Diese lässt der pU jedoch in seiner Argumentation unberücksichtigt.

Aufgrund der geringen Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs müssen die beobachteten Unterschiede darüber hinaus eine Größenordnung aufweisen, die die Umkehrung eines quasi deterministischen Verlaufs nahelegen, um aus Daten aus einem solchen Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Dies gilt umso mehr bei subjektiven Endpunkten, welche wie im vorliegenden Fall bei Kenntnis der verabreichten Therapie per se ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Die Unterschiede der vom pU vorgelegten Ergebnisse zu diesen Endpunkten in der Höhe einer standardisierten Mittelwertdifferenz bis maximal 0,5 Standardabweichungen erreichen bei weitem keine solche Größenordnung und können daher allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Nicht adjustierter historischer Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben hat der pU ausschließlich Daten innerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets herangezogen (zu Ceritinib die Studie A2201 sowie eine Teilpopulation der Studie X2101, zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die retrospektive Analyse Ou 2014).

Die Daten aus der retrospektiven Analyse Ou 2014 sind für einen nicht adjustierten historischen Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ceritinib aus folgenden Gründen nicht verwertbar:

- Es wurde nicht berichtet, welche Art systemischer Therapie die Patienten erhalten hatten. Somit ist unklar, ob überhaupt die zweckmäßige Vergleichstherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) eingesetzt wurde.

- Für die vom pU betrachtete Gruppe der Patienten, die eine systemische Therapie erhalten haben, liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika vor. Die Ähnlichkeit der in den Ceritinib-Studien bzw. in Ou 2014 betrachteten Populationen lässt sich nicht beurteilen.
- Unklar blieb, auf welcher Basis die Entscheidung für oder gegen eine Fortführung der Crizotinib-Behandlung erfolgt war. So konnten Patienten die Crizotinib-Behandlung fortsetzen (obwohl die Patienten unter dieser Behandlung einen Progress hatten), auf eine andere systemische Therapie wechseln oder es erfolgte ein Verzicht auf weitere systemische Therapien. Für die Therapieentscheidung zur Fortführung der Crizotinib-Behandlung, den Wechsel auf eine andere systemische Therapie oder den Verzicht darauf liegt nahe, dass diese abhängig von individuellen Merkmalen der Patienten getroffen wurde, die einen Einfluss auf die Prognose haben können. Die von Ou 2014 berichtete niedrige mediane Überlebenszeit der Patienten, die nach einem Progress nicht mit Crizotinib weiterbehandelt wurden, und der daraus abgeleitete historische Vergleich des pU sind daher nicht interpretierbar.

Die vom pU zum Gesamtüberleben ermittelten Ergebnisse sind darüber hinaus nicht so groß, dass sie nicht allein durch die Verzerrung aufgrund des historischen Vergleichs bedingt sein könnten. Insbesondere lässt sich aus den Ergebnissen keine Umkehrung eines quasi deterministischen Verlaufs ableiten.

Nicht adjustierter historischer Vergleich für den Endpunkt UE

Für die Untersuchung unerwünschter Ereignisse (UE) hat der pU Daten aus den Studien A2201, X2101 und PROFILE 1007 herangezogen. Die Ergebnisse aus der Studie X2101 trennte er allerdings nicht nach Crizotinib-vorbehandelten und -naiven Patienten auf. Eine Gegenüberstellung von Daten zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten und solchen zu Crizotinib-naiven Patienten ist auch für unerwünschte Ereignisse nicht interpretierbar. Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU postulierte „gute Verträglichkeit“ von Ceritinib nicht durch die vorliegenden Daten gestützt wird, da in den Ceritinib-Studien A2201 und X2101 hohe Raten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren UE nach Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 beobachtet wurden.

Laufende RCT A2303

Ergänzend sei auf eine noch laufende RCT zum direkten Vergleich von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten hingewiesen. Studie A2303 wäre somit potenziell relevant für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung. Gemäß Informationen aus dem European Public Assessment Report (EPAR) zu Ceritinib (Stand 26.02.2015) wurden bislang 177 Patienten in die Studie eingeschlossen, die geplante Fallzahl beträgt insgesamt 236 Patienten. Der endgültige Studienbericht wird im 3. Quartal 2018 erwartet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend hat der pU weder für Fragestellung 1 (Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) noch für Fragestellung 2 (Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt) geeignete Daten vorgelegt. Für beide Fragestellungen ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Ceritinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven 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-positiven 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, patienten-individuell 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: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom;
 pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.