

IQWiG-Berichte – Nr. 329

**Ceritinib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-24
Version: 1.0
Stand: 29.09.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ceritinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.06.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-24

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)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
- Katharina Biester
- Andreas Gerber-Grote
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Sarah Mostardt

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
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.1.1.1 Nicht adjustierter historischer Vergleich zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	11
2.3.1.1.2 Nicht adjustierter historischer Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	15
2.3.1.1.3 Nicht adjustierter historischer Vergleich für den Endpunkt UE	16
2.3.1.2 Laufende RCT A2303.....	17
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	18
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	18
2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	18
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	18
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	19
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	19
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	19
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	21
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	21
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	22
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	22

2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	24
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	24
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	24
2.6.2.3.2	Studienpool	26
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	27
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	27
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	27
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	27
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	27
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	28
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	28
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	28
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	28
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	29
3	Kosten der Therapie	30
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	30
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	30
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	30
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	32
3.2.1	Behandlungsdauer	33
3.2.2	Verbrauch	33
3.2.3	Kosten.....	33
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	33

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	34
3.2.6	Versorgungsanteile	34
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	34
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	35
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	35
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	35
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	36
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	36
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	37
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
6	Literatur	41
Anhang A – Tabellen der vom pU in nicht adjustierte historische Vergleiche eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen.....		44
Anhang B – Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....		59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Ceritinib.....	3
Tabelle 3: Ceritinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.....	8
Tabelle 5: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen	10
Tabelle 6: Ergebnisse Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Ou 2014): zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte Patienten).....	13
Tabelle 7: Lokalisationen der Krankheitsprogression unter Crizotinib – weitere Untersuchungen (Ou 2014): zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte Patienten).....	14
Tabelle 8: Ergebnisse SUE und schwere UE der Studien A2201, X2101 – weitere Analysen: Ceritinib (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten).....	17
Tabelle 9: Ceritinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	19
Tabelle 10: Ceritinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	36
Tabelle 11: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	37
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	38
Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)	44
Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten).....	49
Tabelle 15: Charakterisierung der Populationen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten).....	52
Tabelle 16: Charakterisierung der Populationen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen (Krankheitsschwere) – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)	54
Tabelle 17: Charakterisierung der Populationen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen (Anzahl der Vortherapien) – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten).....	56
Tabelle 18: Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten).....	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
BSC	best supportive care
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KV	Kassenärztliche Vereinigung
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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

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 bzw. 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 ggf. 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 ggf. 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 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.

2.2 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, ALK-positiven 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 4 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

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.	Docetaxel oder Pemetrexed
2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt.	BSC ^c

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: 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; 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 ab. Aus Sicht des pU kommen neben Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 auch alle Patienten mit einem ECOG-PS 2 für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage, während aus Sicht des G-BA für Patienten mit ECOG-PS 2 sowohl eine Chemotherapie als auch BSC eine geeignete Therapie darstellen. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1). Die Bewertung wurde daher gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, wobei Fragestellung 1 Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2 umfasst, Fragestellung 2 Patienten mit ECOG 4, 3 und ggf. 2.

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

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:

- Studienlisten zu Ceritinib (Stand zum 02.05.2015)
- bibliografische Recherchen zu Ceritinib (letzte Suche am 04.05.2015)
- Suche in Studienregistern zu Ceritinib (letzte Suche am 04.05.2015)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.04.2015)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.05.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ceritinib (letzte Suche am 16.07.2015)

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Ceritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert.

Der pU hat daher nach Studien für einen historischen Vergleich von Ceritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie recherchiert. Da der pU nach eigenen Angaben für Crizotinib-vorbehandelte Patienten kaum Daten zu Docetaxel und Pemetrexed identifiziert hat, hat er auch Studien eingeschlossen, die Pemetrexed oder Docetaxel in der Zweitlinientherapie (oder nachfolgenden Therapielinien) bei Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC untersuchten.

Tabelle 5 zeigt die vom pU eingeschlossenen prospektiven Studien und retrospektiven Analysen.

Tabelle 5: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen

Population Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Crizotinib-vorbehandelte Patienten			
Studien mit Ceritinib			
A2201 [3]	ja	ja	nein
X2101 (Teilpopulation) [4]	ja	ja	nein
Retrospektive Analysen mit zweckmäßiger Vergleichstherapie			
Berge 2013 [5]	nein	nein	ja
Ou 2014 [6]	nein	nein	ja
Crizotinib-naive Patienten			
Studien mit Ceritinib			
A2203 [7]	ja	ja	nein
X2101 (Teilpopulation) [4]	ja	ja	nein
Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie			
PROFILE 1007 [8]	nein	nein	ja
Retrospektive Analysen mit zweckmäßiger Vergleichstherapie			
Lee 2011 [9]	nein	nein	ja
Lee 2013 [10]	nein	nein	ja
Shaw 2013 [11]	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Der pU hat 3 prospektive Studien zu Ceritinib 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.

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:

- 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, Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Chemotherapie-Arm denen der Studie PROFILE 1007 gegenübergestellt, die außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets durchgeführt wurde. Die Teilpopulation der Studie X2101 mit Ceritinib sowie die retrospektiven Analysen Lee 2011, Lee 2013 und Shaw 2013 hat der pU nicht herangezogen, da in diesen keine Daten zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.
- 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 Analyse Berge 2013 hat der pU nicht herangezogen, da sie keine interpretierbaren Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben enthielt.
- Für die Untersuchung von 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. Die retrospektiven Analysen Lee 2011, Lee 2013 und Shaw 2013 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht herangezogen, da in diesen keine Daten zu UE erhoben wurden.

Die vom pU vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleiche sind sämtlich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird nachfolgend im Detail beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der den historischen Vergleichen zugrunde liegenden Studien bzw. Analysen A2201, X2101, Ou 2014 sowie PROFILE 1007 findet sich in Anhang A.

2.3.1.1.1 Nicht adjustierter historischer Vergleich zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU hat in seinem Dossier einen nicht adjustierten historischen Vergleich zu den Endpunkten zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt. Dafür hat er die Ergebnisse zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten aus der Ceritinib-Studie A2201 Ergebnissen von Crizotinib-naiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie PROFILE 1007 gegenübergestellt. Dieser historische Vergleich ist nicht für die Nutzenbewertung verwendbar, da die Gegenüberstellung von Daten zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten (innerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets) und solchen zu Crizotinib-naiven Patienten (außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets) nicht interpretierbar ist. Selbst unter Vernachlässigung dieses Gesichtspunkts lassen sich aus dem vom pU vorgelegten historischen Vergleich zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Vorteile von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Beides wird nachfolgend im Detail begründet.

Vorgelegter historischer Vergleich nicht interpretierbar

Ceritinib wurde ausschließlich für Patienten zugelassen, bei denen eine Vorbehandlung mit Crizotinib erfolgte [12]. Aufgrund der nicht vergleichenden Daten, die für die Zulassung vorlagen, sprach die EMA zunächst eine bedingte Zulassung für Crizotinib-vorbehandelte Patienten aus und verweist auf die noch laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) A2303 (siehe auch Abschnitt 2.3.1.2).

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. Dies zeige sich deutlich in einer ungünstigeren Verteilung des ECOG-PS der Patienten in den beiden Ceritinib-Studien A2201 und X2101 im Vergleich zu den Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie PROFILE 1007. Der pU geht davon aus, dass bei bekannter Richtung der Verzerrung bei einem wie von ihm vorgelegten Vergleich unterschiedlicher Populationen beobachtete Unterschiede zugunsten von Ceritinib eindeutig als Vorteil für Ceritinib anzusehen seien. Diese Argumentation ist nicht sachgerecht.

Zunächst einmal trifft das Argument des pU nicht zu, dass der ECOG-PS sich bei Patienten der Studien A2201 und X2101 gegenüber PROFILE 1007 deutlich unterscheidet. Die Verteilung der Patienten auf den ECOG-PS 0 bis 2 war in diesen 3 Studien ähnlich (siehe Tabelle 16 in Anhang A). Grundsätzlich wird dem pU aber dahingehend zugestimmt, dass ein weiter fortgeschrittenes Erkrankungsstadium ein verzerrendes Moment darstellen kann. Allerdings wird das Erkrankungsstadium nicht allein durch den Vorbehandlungsstatus oder den ECOG-PS abgebildet, und es existieren darüber hinaus weitere mögliche verzerrende Aspekte. Zu diesen äußert sich der pU in seinem Dossier jedoch nicht. Denkbar wären hier z. B. die Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch unterschiedliche Therapievarianten oder unterschiedliche Vorbehandlungen, das Metastasierungsmuster sowie die Zeitdauer zwischen den einzelnen Behandlungslinien und der Erkrankungsdauer der Patienten. Im Dossier liegen hierzu kaum Informationen vor. So lagen Angaben für die Erkrankungsdauer ausschließlich für die Ceritinib-Studien vor (siehe Tabelle 16 in Anhang A).

Ergebnisse aus Ou 2014 zum Gesamtüberleben

Am Beispiel der Analyse Ou 2014 (Endpunkt Gesamtüberleben) werden solche weiteren verzerrenden Aspekte bzw. unbekannte Faktoren nachfolgend beispielhaft diskutiert. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der retrospektiven Analyse Ou 2014.

Tabelle 6: Ergebnisse Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (Ou 2014): zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte Patienten)

Endpunkt Retrospektive Analyse Kohorte	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]
Gesamtüberleben		
Ou 2014		
Crizotinib nicht fortgeführt	74	3,9 [2,7; 5,1]
nicht spezifizierte systemische Therapie	37	5,4 [3,8; 12,3]
keine systemische Therapie	37	2,2 [1,1; 3,8]
Crizotinib fortgeführt	120	16,4 [14,5; n. b.]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar		

Bei Patienten, welche nach einem Progress die Behandlung mit Crizotinib nicht fortgeführt, sondern entweder eine andere systemische- oder aber keine weitere systemische Therapie erhalten hatten, wurde mit ca. 4 Monaten ein deutlich kürzeres medianes Gesamtüberleben beobachtet als bei Patienten, welche nach dem Progress die Crizotinib-Behandlung fortführten (16,4 Monate). Auch innerhalb der Kohorte der Patienten, die die Behandlung mit Crizotinib nicht fortgeführt hatten, wurden unterschiedliche Ergebnisse zum Gesamtüberleben beobachtet. Bei Patienten, die eine weitere systemische Therapie erhalten hatten, wurde ein medianes Überleben von 5,4 Monaten beobachtet, während dies bei Patienten ohne weitere systemische Therapie bei 2,2 Monaten lag.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei Ou 2014 zeigen, dass es auch bei Patienten, die bereits alle mit Crizotinib vorbehandelt waren, Faktoren (wie z. B. Patientencharakteristika oder Folgebehandlungen) vorliegen müssen, die zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen beim beobachteten Gesamtüberleben führen können. Die Autoren von Ou 2014 ermittelten, dass der ECOG-PS zwar einen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstellte. Insgesamt zeigt sich jedoch für alle Kohorten, dass die Patienten weitaus überwiegend einen ECOG-PS 0 oder 1 aufwiesen (siehe Tabelle 16 in Anhang A). Bei den Patienten, die die Crizotinib-Behandlung nicht fortgeführt hatten, betrug dieser Anteil 82 %, bei Patienten mit fortgeführter Crizotinib-Behandlung 96 %. Dieser Befund im Zusammenhang mit den Ergebnissen zum Gesamtüberleben lässt darauf schließen, dass neben dem ECOG-PS (und neben dem Vorbehandlungsstatus) weitere Faktoren vorliegen müssen, welche die Prognose der Patienten beeinflussen, z. B. die Behandlung selbst, aber auch das Muster neu aufgetretener Metastasierungen.

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht zur Lokalisation und Verteilung neu aufgetretener Metastasen, auf die der diagnostizierte Progress in Ou 2014 zurückgeführt wurde [13].

Tabelle 7: Lokalisationen der Krankheitsprogression unter Crizotinib – weitere Untersuchungen (Ou 2014): zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte Patienten)

Retrospektive Analyse Kohorte	N ^a	Lokalisationen Krankheitsprogression n (% ^b)						
		Gehirn	Leber	Lunge	Knochen	Pleuraerguss/-höhle	Lymphknoten (fern und lokal)	Andere
Ou 2014								
Crizotinib nicht fortgeführt	60	17 (28)	22 (37)	12 (20)	5 (8)	8 (13)	5 (8)	20 (33)
Crizotinib fortgeführt	78	40 (51)	12 (15)	10 (13)	8 (10)	3 (4)	2 (3)	10 (13)
<p>a: Die Angaben beziehen sich auf eine Teilmenge der 74 bzw. 120 ausgewerteten Patienten, deren Krankheitsprogress unter der Crizotinib-Vorbehandlung auf die Bildung neuer Läsionen und/oder neuer Zielläsionen zurückgeführt wurde, ungeachtet eines Progresses von Zielläsionen. 48 Patienten, deren Krankheitsprogress ausschließlich auf Zielläsionen zurückgeführt wurde, sowie 8 Patienten mit fehlenden Daten sind nicht in der Analyse enthalten.</p> <p>b: Die Summe der prozentualen Anteile kann 100 % übertreffen, da ein Krankheitsprogress auf mehr als eine lokalisierte neue Läsion und/oder neue Zielläsion zurückgeführt werden konnte.</p> <p>N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p>								

Für neu aufgetretene Metastasen zeigten sich bei Ou 2014 deutliche Unterschiede im Metastasierungsmuster bei den Patienten, die Crizotinib nicht fortgeführt hatten und jenen, die Crizotinib fortgeführt hatten. Unter den 120 Patienten, welche die Behandlung mit Crizotinib fortgeführt hatten, war bei 78 Patienten (65 %) der diagnostizierte Progress auf eine Bildung neuer Metastasen zurückzuführen. Unter den 74 Patienten, die die Behandlung mit Crizotinib nicht fortgeführt hatten, wurde bei 60 Patienten (76,9 %) der Progress auf eine Bildung neuer Metastasen zurückgeführt. Zudem war das Metastasierungsmuster deutlich multipler ausgeprägt als in der Kohorte der Patienten, welche die Behandlung mit Crizotinib fortgesetzt hatten. So hatten Patienten, die die Behandlung mit Crizotinib fortführten, zwar häufiger neue Hirnmetastasen, aber gleichzeitig in einem deutlich geringeren Umfang zusätzliche neue Leber- und Lungenmetastasen entwickelt als Patienten, die die Behandlung mit Crizotinib nicht fortgeführt hatten. Das unterschiedliche Metastasierungsmuster der in Ou 2014 analysierten Patienten könnte ein maßgeblicher prognostischer Faktor sein, der sich auf das Gesamtüberleben der Patienten auswirkt.

Auch die Autoren von Ou 2014 diskutierten abschließend eine Beeinflussung ihrer beobachteten Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch weitere, bislang unbekanntes verzerrende Aspekte. Sie wiesen darauf hin, dass folgende Daten nicht erhoben wurden: Einnahme anderer ALK-Inhibitoren als Crizotinib, weiterer Progress nach Fortführung der Crizotinib-Behandlung, die Art der fortgeführten systemischen Therapie nach Progress sowie strahlentherapeutische Begleitbehandlungen.

Zusammenfassend können unabhängig von der Vorbehandlung weitere bekannte und unbekannte verzerrende Aspekte vorliegen, und zwar in einer Größenordnung, dass allein dadurch die vom pU beschriebenen Unterschiede im historischen Vergleich erklärt werden können.

Kein Vorteil von Ceritinib aus Größenordnung des Unterschieds ableitbar

Aufgrund der geringen Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs müssen die beobachteten Unterschiede 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 wie die vom pU dargestellten Ergebnisse zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sofern diese (wie im vorliegenden Fall) in offenen Studien erhoben wurden. Solche Daten weisen bei Kenntnis der verabreichten Therapie per se ein hohes Verzerrungspotenzial auf. 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. Diese vom pU berichteten Unterschiede können daher allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

2.3.1.1.2 Nicht adjustierter historischer Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben

Der pU legt in seinem Dossier einen nicht adjustierten historischen Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben für Crizotinib-vorbehandelte Patienten vor. Dafür hat er die Ceritinib-Studien A2201 und X2101 (Teilpopulation) sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie die retrospektive Analyse Ou 2014 herangezogen.

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

- 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. Patienten, die die Crizotinib-Behandlung nicht fortsetzten, wiesen beispielsweise ein deutlich multipleres Metastasierungsmuster auf als die Patienten, welche die Crizotinib-Behandlung fortsetzten (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 2.3.1.1.1). Die von Ou 2014 berichtete niedrige mediane Überlebenszeit der Patienten, die nach einem Progress nicht mit Crizotinib weiterbehandelt wurden (siehe Tabelle 6 in Abschnitt 2.3.1.1.1) und der daraus abgeleitete historische Vergleich des pU sind daher nicht interpretierbar. In der Literatur werden außerdem mediane Überlebenszeiten bei Patienten mit NSCLC nach einer Drittlinientherapie berichtet, die deutlich über der beobachteten medianen Überlebenszeiten für Patienten mit systemischer Therapie von Ou 2014 liegen. Die retrospektive Analyse Chen 2011 von NSCLC-Patienten mit ECOG-PS von 0 bis 2, die als Dritt- oder Viertlinientherapie entweder Pemetrexed oder Docetaxel erhielten, ermittelte beispielsweise eine mediane Überlebenszeit von etwa 12 bis 13 Monaten [14]. Weitere Arbeiten ermittelten mediane Überlebenszeiten bei NSCLC-Patienten unter verschiedenen Drittlinientherapien in einem Bereich von etwa 10 bis 12 Monaten [15-17]. Einschränkend ist anzumerken, dass die zitierten Arbeiten sich jedoch nicht auf Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC nach Crizotinib-Vorbehandlung beziehen.

Darüber hinaus erscheinen die vom pU zum Gesamtüberleben ermittelten Ergebnisse 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.

Insgesamt sind weder die vom pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogenen Daten zum Gesamtüberleben aus Ou 2014 interpretierbar, noch zeigt der historische Vergleich selbst ein Ergebnis, das mit ausreichender Sicherheit als Vorteil von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie interpretiert werden könnte.

Der pU selbst schätzt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus seinen Ceritinib-Studien A2201 und X2101 als vorläufig ein, da zum Analysezeitpunkt noch ein großer Teil der Patienten ohne Ereignis an der Studie teilgenommen hatten (A2201: 71,4 %, X2101: 44,8 %) Dennoch hat der pU auf Basis seines historischen Vergleichs einen „deutlichen Vorteil“ von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

2.3.1.1.3 Nicht adjustierter historischer Vergleich für den Endpunkt UE

Für die Untersuchung von UE hat der pU Daten aus den Studien A2201, X2101 (gesamte Population) und PROFILE 1007 herangezogen.

Wie in Abschnitt 2.3.1.1.1 beschrieben ist ein solcher historischer Vergleich für die Nutzenbewertung nicht verwendbar, da die Gegenüberstellung von Daten zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten (innerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets) und solchen zu Crizotinib-naiven Patienten (außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets) nicht interpretierbar ist. Dies gilt auch für unerwünschte Ereignisse. Zunächst liefert der pU für die

Annahme, dass Muster und Häufigkeit von Nebenwirkungen sowohl unter Ceritinib als auch unter der Vergleichstherapie nicht vom Krankheitsstadium (bezogen auf die Vorbehandlung mit Crizotinib) abhängen, keinerlei Belege. Aber selbst unter dieser Annahme wäre der vorgelegte historische Vergleich nicht interpretierbar, da im Rahmen der Erhebung von UE nicht nur Nebenwirkungen der Therapie, sondern z. B. auch unerwünschte Folgen der Erkrankung in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium erfasst werden.

Darüber hinaus wird die vom pU postulierte „gute Verträglichkeit“ von Ceritinib nicht durch die vorliegenden Daten gestützt, da in den Ceritinib-Studien A2201 und X2101 hohe Raten von SUE und schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) beobachtet wurden. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse SUE und schwere UE der Studien A2201, X2101 – weitere Analysen: Ceritinib (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Nebenwirkungen		
SUE		
A2201	140	51 (36,4) ^a
X2101 ^b	255	121 (47,5)
Schwere UE CTCAE ≥ 3		
A2201	140	94 (67,1) ^a
X2101 ^b	255	206 (80,8)
a: Diskrepanze Angaben zwischen dem Studienbericht und dem Modul 4 A des Dossiers b: In Studie X2101 keine differenzierte Auswertung in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit Crizotinib CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.3.1.2 Laufende RCT A2303

Derzeit läuft ein RCT zum direkten Vergleich von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten [18]. Gemäß Informationen aus dem 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.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten

vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Ceritinib für diese Patienten nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

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.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorgelegt hat.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab sich für die vorliegende Nutzenbewertung die Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber BSC bei Crizotinib-vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2).

Der pU hat für diese Fragestellung keine spezifischen Daten vorgelegt. Stattdessen argumentiert er, dass ein in Fragestellung 1 beobachteter Vorteil von Ceritinib umso mehr für Fragestellung 2 gelte. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.1). Insgesamt liegen daher keine relevanten Daten zur Bewertung von Ceritinib bei Patienten 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 bei Crizotinib-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2), liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Ceritinib für diese Patienten nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Der pU hat diese Fragestellung nicht bearbeitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib vorgelegt hat.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: 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

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.

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 G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, wobei davon ausgegangen wurde, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden:

- 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, patienten-individuell 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. Zur Unterscheidung der beiden Patientengruppen vertritt der pU jedoch die Auffassung, dass für Patienten mit ECOG-PS ≤ 2 regelhaft eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage komme und nur Patienten mit einem ECOG-PS > 2 BSC erhalten sollten. Er beruft sich dabei auf die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) [19]. Diese, so der pU, beziehe regelmäßig Patienten mit ECOG-PS 2 in die für Chemotherapie relevante Zielgruppe ein. Der Argumentation des pU wird aus mehreren Gründen nicht gefolgt:

- Die Empfehlung in der vom pU genannten Leitlinie beruht auf einer Expertenempfehlung, für die keine systematische Literaturbewertung erkennbar ist [20].
- Eine Chemotherapie bei Patienten mit ECOG-PS 2 wird in der Leitlinie als Option darstellt, und der Empfehlungsgrad ist geringer als der für eine Chemotherapiebehandlung bei Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1.
- Es ist nicht erkennbar, ob die in der Leitlinie getroffene Aussage für jede Therapielinie gültig ist, insbesondere nicht, ob sie auch für das vorliegende Anwendungsgebiet (nach Vorbehandlung mit Crizotinib) gilt. Die der Aussage zugrunde liegende Expertenempfehlung stammt aus dem Jahr 2004. Zu dieser Zeit war Crizotinib noch nicht zugelassen.

Die Eignung für eine Behandlung mit einer Chemotherapie ist nach klinischen Aspekten und nach der Patientensituation zu entscheiden. Eine Chemotherapie kann dabei für Patienten mit ECOG-PS 2 infrage kommen, aber auch BSC stellt eine relevante Therapieoption für diese Patienten dar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 als geeignet für Docetaxel oder Pemetrexed angesehen sowie Patienten mit ECOG-PS 3, 4 und gegebenenfalls 2 für BSC. Da der pU für Fragestellung 1 weder Docetaxel noch Pemetrexed explizit auswählt, sind für die vorliegende Bewertung Studien zu beiden Wirkstoffen 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 erwachsenen Patienten zur Behandlung mit einem fortgeschrittenen, Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven NSCLC formuliert, die er nach ECOG-PS ≤ 2 und > 2 unterteilt:

- Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 2 : Vergleich von Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed
- Patienten mit einem ECOG-PS > 2 : Vergleich von Ceritinib mit BSC

Anschließend hat der pU begründet, warum er in seinem Dossier nur den Vergleich von Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed dargestellt hat und, wie aus Abschnitt 4.2.2 des Modul 4 A deutlicher hervorgeht, Patienten mit einem ECOG-PS > 2 nicht gesondert betrachtet. So ergäbe sich laut pU für Patienten mit einem ECOG-PS > 2 ein Zusatznutzen von Ceritinib im Vergleich zu BSC implizit aus dem Zusatznutzen von Ceritinib versus Docetaxel oder Pemetrexed. Eine Überlegenheit einer Zweitlinien-Chemotherapie gegenüber BSC beim NSCLC sei bereits wissenschaftlich untersucht und akzeptiert. Laut pU hätten die Studien TAX 317 und 320 [21] bei Patienten unter einer Behandlung mit Docetaxel im Vergleich zu BSC einen Vorteil im Gesamtüberleben beziehungsweise der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt.

Die Argumentation des pU ist nicht nachvollziehbar. In den Studien TAX 317 und 320 wurden ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen, eben genau nicht die Patienten mit einem ECOG-PS > 2 , für die der pU den Zusatznutzen von Ceritinib als für implizit untersucht hält über den Vergleich von Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed. Der pU hat sich jedoch auch nicht dazu geäußert, dass Ergebnisse zu Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 auf Patienten mit ECOG-PS 3 und 4 übertragbar seien. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergaben sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2 Fragestellungen für erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden:

- 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

Population

Der pU hat in seiner Formulierung der Einschlusskriterien zur Patientenpopulation keine Angaben zum ECOG-PS gemacht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 Patienten mit einem ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 als relevant erachtet, für die Fragestellung 2 Patienten mit einem ECOG-PS 3, 4 und gegebenenfalls 2.

Vergleichstherapie

Der pU hat ausschließlich die Vergleichstherapie für die Fragestellung 1 benannt. Hier sei für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt, dass die Anwendung zulassungsgemäß erfolgen muss.

Für die Fragestellung 2 wurde für die vorliegende Nutzenbewertung BSC als Vergleichstherapie betrachtet. Als BSC wurde die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für mehrere der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Dies ist für die vorliegende Bewertung jedoch ohne Konsequenz, da die vom pU vorgelegten historischen Vergleiche ungeeignet sind (siehe Abschnitt 2.3.1).

Studientypen

An Studientypen sollen gemäß Einschlusskriterien des pU RCT, nicht randomisierte vergleichende Studien, einarmige Studien, Meta-Analysen oder retrospektive Analysen herangezogen werden, die Primärdaten berichten oder weitgehend analysierten. Für die Nutzenbewertung waren grundsätzlich RCT zum Vergleich von Ceritinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. Studien niedrigerer Evidenzstufe bzw. darauf basierende Analysen des pU (historische Vergleiche) wurden daraufhin geprüft, ob sie die Voraussetzungen für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen erfüllen [22].

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.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

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.

Der pU geht im Rahmen der Informationsbeschaffung nicht auf die Fragestellung 2 ein (siehe Abschnitt 2.6.2.1). Die nachfolgende Kommentierung beschränkt sich somit auf die Informationsbeschaffung zur Fragestellung 1.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es liegen keine Anzeichen vor, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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 RCTs durch.

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

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

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Ceritinib identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen in Studienregistern für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Suche für weitere Untersuchungen in bibliografischen Datenbanken zum bewertenden Arzneimittel sowie die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel, Pemetrexed).

Studienliste des pU

Es liegen keine Anzeichen vor, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen nicht adjustierten historischen Vergleich hat der pU separate bibliografische Recherchen zu Ceritinib und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel sowie Pemetrexed durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Der pU hat allerdings in seine Auswertungen nur selektiv Studien einbezogen, bei denen die Patienten mit einer systemischen Therapie behandelt wurden, ohne dass Docetaxel oder Pemetrexed explizit als Wirkstoffe benannt wurden. Hätte der pU vollständig Studien mit systemischen Therapien heranziehen wollen, die Details zu den verabreichten systemischen Therapien (wie z. B. Docetaxel oder Pemetrexed) offen lassen, dann wäre das Vorgehen des pU mit seinem konkreten wirkstoffbezogenen Recherchen in Bezug auf die zweckmäßigen Vergleichstherapien inadäquat. Dies zeigt sich auch dadurch, dass der pU die retrospektive Analyse Ou 2014 [6] einschließt, diese aber nicht durch die bibliografischen Recherchen identifiziert wurde. In der Publikation Ou 2014 wird die Art der verabreichten systemischen Therapien für die Patienten nach Abbruch der Crizotinib-Vorbehandlung nicht näher charakterisiert. Der pU hat angegeben, die Publikation Ou 2014 durch eine nicht näher

beschriebene Handsuche in PubMed identifiziert zu haben. Bei der vorliegenden Nutzenbewertung bleibt dies insgesamt ohne Konsequenzen für die Informationsbeschaffung, da die Analyse Ou 2014 ohnehin nicht relevant ist (siehe Abschnitt 2.3.1.1.2) und dies auch für andere Studien gelten würde, bei denen die eingesetzte systemische Therapie nicht näher spezifiziert ist.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen nicht adjustierten historischen Vergleich hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Docetaxel und Pemetrexed durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen (Einschränkungen zur wirkstoffbezogenen Suche siehe oben).

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Analysen ohnehin nicht für die Nutzenbewertung geeignet waren.

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) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine randomisierten oder nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien zu Ceritinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Untersuchungen

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

In Ermangelung direkt vergleichender Studien hat der pU mehrere nicht adjustierte historische Vergleiche vorgelegt. Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Ceritinib umfasst Daten zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten und zu Crizotinib-naiven Patienten. Darunter finden sich insgesamt 3 Ceritinib-Studien und für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Chemotherapie-Arm einer RCT sowie 5 retrospektive Analysen.

Dass der pU in Ermangelung von direkt vergleichenden Studien auf einen solchen historischen Vergleich mit einarmigen Studien zurückgreift, ist zunächst nachvollziehbar.

Insgesamt waren die vom pU vorgelegten Daten jedoch nicht geeignet, die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten. Eine detaillierte Darstellung der

vorgelegten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten sowie deren Kommentierung finden sich in Abschnitt 2.3.1. Die dort genannten Punkte treffen im Grundsatz auch auf die historischen Vergleiche zu, die der pU zu anderen Endpunkten (z. B. Responserate) durchgeführt hat.

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

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

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

Die vom pU vorgelegten Daten sind insgesamt nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib geeignet. Eine ausführliche Kommentierung erfolgt in Abschnitt 2.3.1.

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 für die Fragestellung 1 eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen und die von ihm durchgeführten nicht adjustierten historischen Vergleiche. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.1).

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.

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib für die Fragestellung 1 keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die vom pU vorgelegten, nicht geeigneten Daten. Eine Kommentierung der Ausführungen des pU entfallen daher.

Insgesamt beansprucht der pU für Ceritinib einen beträchtlichen Zusatznutzen, eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit trifft der pU nicht. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

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

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass Daten aus RCTs zu Ceritinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen.

Die Begründung des pU ist nachvollziehbar.

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.

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 entfiel, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlagen.

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 kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), die bereits mit Crizotinib vorbehandelt wurden [12].

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.

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 ECOG-PS) ab. 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) [23].

Als Ausgangswert seiner Berechnung bestimmt der pU die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2009 (75 400 Patienten) und 2010 (76 100 Patienten). Die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 schätzt der pU unter der Annahme eines linearen Anstiegs auf 79 600 Patienten.

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 aus Angaben der Krebsregister Nordrhein-Westfalen (55,7 %) und Baden-Württemberg (75,1 %) und macht damit eine Spanne auf.

2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV nach UICC

Den Anteil der Patienten in Stadium IIIB entnimmt der pU dem Krebsregister Baden-Württemberg mit 11,03 %. Den Anteil der Patienten in Stadium IV von 44 % ermittelt er einen gepoolten Mittelwert mit den Angaben aus den Krebsregistern Bayern, Baden-Württemberg, Hamburg, Schleswig-Holstein, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen.

3) NSCLC-Patienten, die ALK-positiv sind

Der pU geht von einem Anteil von 2 bis 7 % ALK-positiven Fällen aus [24].

4) NSCLC-Patienten in Zweitlinientherapie

Einer australischen Studie entnimmt der pU einen Anteil von 29 % der NSCLC-Patienten, die in einer Zweitlinientherapie sind [25]. Der pU nimmt an, dass alle Patienten in der Zweitlinientherapie Crizotinib erhalten.

Der pU geht von einem Anteil von 83 % GKV-Versicherten aus. Daraus ergeben sich 118 bis 554 Patienten als GKV-Zielpopulation.

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, zieht der pU eine US-amerikanische Studie von Ou et al. heran [6]. Er geht 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 95 bis 448 mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen und 22 bis 106 Patienten für BSC in Frage kommen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation unsicher. So wurde in den zur Anteilsbestimmung herangezogenen Studien zum Teil eine kleine Patientenpopulation eingeschlossen oder sie wurden regional durchgeführt. Somit ist die Übertragbarkeit der Angaben nur eingeschränkt gegeben.

Die Abschätzungen des Anteils der NSCLC Patienten beziehen sich lediglich auf Daten aus 2 Bundesländern. Ein höherer Anteil an NSCLC Patienten ist hier durchaus denkbar [26].

Der ermittelte Anteil der Zweitlinientherapie ist aufgrund ausländischer Daten mit großer Unsicherheit behaftet. Deutsche Verordnungsdaten wären eine validere Quelle.

Das Patientenkollektiv bei der Studie von Ou et al. [6], welche 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 aber nicht der Zielpopulation (bspw. keine Patienten mit ECOG-PS 4 eingeschlossen) entspricht, können die ermittelten Werte nicht zur Berechnung der Zielpopulation verwendet werden. Die Teilpopulationen nach dem ECOG-PS können aufgrund fehlender Daten nicht neu berechnet werden.

Zur Ermittlung der Patienten mit Lungenkarzinom zieht der pU ausschließlich die 5-Jahresprävalenz für 2015 heran. Patienten, die im Jahr 2015 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 die Addition der 5-Jahrsprävalanz von 2014 mit der Inzidenz für 2015 und übernimmt für die weitere Anteilsberechnung die Angaben des pU, auch wenn sie als sehr wenig belastbar gelten müssen, ergibt sich eine Obergrenze von 952 Patienten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem deutlichen Anstieg der Inzidenz und einem leichten Anstieg der Prävalenz aus. Er begründet dies durch den Anstieg der Neuerkrankungsrate bei Frauen, der auf den veränderten Tabakkonsum zurückzuführen sei.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit 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.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- 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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ceritinib, Pemetrexed und Docetaxel sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [12,27,28]. 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 [12,27,28]. 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 [29,30] 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 Ceritinib und Pemetrexed geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2015 (erstmalige Listung von Ceritinib) bzw. 01.05.2015 wieder. Für Docetaxel legt der pU den Apothekeneinkaufspreis eines ausgewählten Präparates zugrunde (Stand Lauer-Taxe 01.05.2015). Bei der Auswahl der wirtschaftlichsten Packung ergeben sich, ausgehend von dem Apothekenverkaufspreis abzüglich des Apothekenrabatts und des Herstellerrabatts, höhere Kosten (1329,20 €) pro Packung (pU: 1173,39 €).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Grund- und Zusatzpauschalen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und Pauschalen aus Onkologievereinbarungen. Dabei weist er eine Spanne aus. Zusätzlich berechnet er verschiedene Leistungen, die sich nach seinem Ermessen aus den jeweiligen Fachinformationen ergeben, und Pauschalen der Hilfstaxe zur Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen.

Eine Neuberechnung weicht in einigen Punkten von der Kostenberechnung des pU ab. Pauschalen aus Onkologievereinbarungen sowie Grund- und Zusatzpauschalen des EBM finden keine Berücksichtigung. Die Berechnung schließt die Prämedikation von Pemetrexed, die EBM-Ziffern zu den von den Fachinformation vorgeschriebenen Blutkontrollen sowie zu der Infusionsverabreichung von Docetaxel (EBM-Ziffer: 02101) und Pemetrexed (EBM-Ziffer: 02100) ein. Zusätzlich ergeben sich Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 103 990,62 bis 104 012,34 € für Ceritinib, 73 379,53 bis 73 858,41 € für Pemetrexed sowie 23 286,02 bis 23 764,90 € für Docetaxel, inklusive Kosten der Hilfstaxe für Pemetrexed und Docetaxel.

Durch eine Neuberechnung werden Kosten in Höhe von 103 543,22 € für Ceritinib, 70 887,68 bis 70 953,82 € für Pemetrexed sowie 22 889,31 € für Docetaxel ermittelt. Für Docetaxel als auch Pemetrexed ergeben sich zusätzlich jeweils 1377,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe. Die Abweichungen sind im Wesentlichen durch die Nichtberücksichtigung der Grund- und Zusatzpauschalen und durch den abweichenden Arzneimittelpreis für Docetaxel begründet.

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 KV (Kassenärztliche Vereinigung) Nordrhein dar [31]. Die Jahrestherapiekosten weist er somit in Höhe von 82 125 € aus. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es besteht eine große Unsicherheit über die tatsächliche Größe der GKV-Zielpopulation. Schon kleine Abweichungen in den oben dargestellten Annahmen (Anteil NSCLC und Anteil vorbehandelter) haben deutliche Auswirkungen auf die GKV-Zielpopulation. Die vom pU ermittelte Zielpopulation stellt eine Untergrenze dar, weil Patienten nicht berücksichtigt werden, die im Jahr 2015 erkrankt sind und im selben Jahr verstorben sind. Berücksichtigt man als Ausgangswert die Addition der 5-Jahrsprävalanz von 2014 mit der Inzidenz für 2015 und übernimmt für die weitere Anteilsberechnung die Angaben des pU, auch wenn sie als sehr wenig belastbar gelten müssen, ergibt sich eine Obergrenze von 952 Patienten.

Durch eine Neuberechnung ergeben sich Jahrestherapiekosten, die von denen des pU leicht abweichen. Diese sind im Wesentlichen durch die Nichtberücksichtigung der Grund- und Zusatzpauschalen und durch den abweichenden Arzneimittelpreis für Docetaxel begründet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1 des Dossiers befinden sich allgemeine Angaben zum Wirkmechanismus von Ceritinib und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Im Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den gültigen Zulassungsstatus von Ceritinib [12] in Deutschland dar. Die Angaben sind ausreichend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben im Dossier sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fachinformation [12], Risk-Management-Plan) weitgehend vollständig. Der pU beschreibt nicht, dass eine Anwendung von Ceritinib bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen wird.

Da der EPAR zu Ceritinib keinen Annex IV enthält, wurden vom pU keine entsprechenden Angaben gemacht.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ceritinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden [12].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU vorgelegten Daten für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, waren für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, hat der pU keine Daten vorgelegt.

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: 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.

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

Tabelle 11: 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	95–448	Es besteht eine große Unsicherheit über die tatsächliche Größe der GKV-Zielpopulation. Die vom pU ermittelte Zielpopulation stellt eine Untergrenze dar, weil Patienten, die im Jahr 2015 erkrankt sind und im selben Jahr verstorben sind, nicht berücksichtigt werden. Berücksichtigt man als Ausgangswert die Addition der 5-Jahrsprävalenz von 2014 mit der Inzidenz für 2015 und übernimmt für die weitere Anteilsberechnung die Angaben des pU, auch wenn sie als sehr wenig belastbar gelten müssen, ergibt sich eine Obergrenze von 952 ^d Patienten. Eine Berechnung der Größe der Teilpopulationen (Patienten mit ECOG Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sowie 4, 3 und gegebenenfalls 2 als Operationalisierung der weiteren Therapiemöglichkeiten) kann aufgrund fehlender Daten nicht erfolgen.
Ceritinib	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^c	22–106	

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: Eigene Berechnung auf Basis der Angaben in Modul 3 A

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: non-small-cell lung cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom); pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: 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 €	Kommentar
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden	103 990,62 bis 104 012,34 ^a	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 103 543,22 €
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden und für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^c	73 379,53 bis 73 858,41 ^{a, b}	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 70 887,68 bis 70 953,82 € Zusätzlich fallen 1377,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe an.
Docetaxel		23 286,02 bis 23 764,90 ^{a, b}	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 22 889,31 € Zusätzlich fallen 1377,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe an.
BSC	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden und für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^d	82 125,00 ^a	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angaben des pU b: inclusive 1377,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach 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 ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: non-small-cell lung cancer (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom); pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.5 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. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„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.

Ceritinib ist einmal täglich oral zu verabreichen. Mindestens zwei Stunden vor und zwei Stunden nach der Einnahme sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Höchstdosis beträgt 750 mg täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht. Eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion von Ceritinib kann in Abhängigkeit von der Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Die Empfehlungen für die Dosisanpassung sind der Fachinformation zu entnehmen. Bei Patienten, die 300 mg täglich nicht vertragen, sollte Ceritinib abgesetzt werden.

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

Vor Behandlungsbeginn und danach in monatlichen Abständen sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden.

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

Bei einigen Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, eine QTc Verlängerung beobachtet. Bei Patienten mit angeborenem „Long QT Syndrom“ sollte die Anwendung vermieden werden. Regelmäßige Kontrollen von EKG und Elektrolyt Status empfehlen sich bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie oder Elektrolytstörungen sowie bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QT Intervall verlängern. Bei Patienten mit QTc Verlängerung auf >500 ms oder um >60 ms und Torsade de pointes oder polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen einer schwerwiegenden Arrhythmie ist die Behandlung mit Ceritinib abzusetzen. Bei Patienten mit einer QTc Verlängerung auf >500 ms sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc Intervall auf den Ausgangswert oder auf einen Wert unter 481 ms zurückgegangen ist. Danach kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Vor Beginn einer Behandlung und regelmäßig danach sollte der Nüchternblutzucker-Wert kontrolliert werden. Gegebenenfalls ist eine antihyperglykämische Behandlung einzuleiten bzw. zu optimieren.

Die Anwendung in Kombination mit anderen Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie Bradykardie verursachen, sollte vermieden werden. Herzfrequenz und Blutdruck sind regelmäßig zu kontrollieren. Kommt es zu einer nicht lebensbedrohlichen symptomatischen Bradykardie, ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die Bradykardie asymptomatisch geworden oder die Herzfrequenz auf mindestens 60 Schläge pro Minute angestiegen ist; gleichzeitig ist zu prüfen, welche Begleitmedikation der Patient erhält und ob eine Anpassung der Ceritinib Dosis erforderlich ist.

Im Falle einer lebensbedrohlichen Bradykardie ist Ceritinib abzusetzen, es sei denn, es wird eine Begleitmedikation identifiziert, von der bekannt ist, dass sie zu einer Bradykardie oder Hypotonie beiträgt. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren oder CYP3A Induktoren sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit starken CYP3A/P-gp Induktoren senkt die Plasmakonzentration von Ceritinib, daher ist Vorsicht geboten.

Ceritinib inhibiert CYP3A und CYP2C9. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Substraten von CYP3A und CYP2C9, die bekanntermaßen eine enge therapeutische Breite haben, sollte vermieden werden. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ceritinib reduziert sein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2A6 und CYP2E1 Substraten sind die Patienten auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Die gleichzeitige Einnahme von Ceritinib mit Grapefruits und Grapefruitsaft ist zu vermeiden.

Ceritinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ceritinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

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

Während der Anwendung und bis mindestens drei Monate nach der Anwendung sollten Männer und Frauen eine sichere Verhütungsmethode anwenden.

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion geboten. Patienten mit einer Leberfunktionsstörung können erhöhte Plasmaspiegel von Ceritinib aufweisen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten.“

6 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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Novartis Pharmaceuticals. LDK378 in adult patients with ALK-activated NSCLC previously treated with chemotherapy and crizotinib: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.10.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01685060>.
4. Novartis Pharmaceuticals. A dose escalation/expansion study of LDK378 in patients with tumors characterized by genetic abnormalities in anaplastic lymphoma kinase: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.07.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01283516>.
5. Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (Clin Lung Cancer 2013; 14(6): 636-643): author manuscript [online]. In: PubMed Central. 08.08.2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126227/pdf/nihms606898.pdf>.
6. Ou SH, Janne 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.
7. Novartis Pharmaceuticals. LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.05.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01685138>.
8. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013; 368(25): 2385-2394.
9. Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2011; 6: 1474-1480.
10. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2013; 79(1): 40-45.

11. Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 59-66.
12. Novartis Pharma. Zykadia: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 21.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA et al. Supplemental data to "Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 415-22" [online]. 2014 [Zugriff: 20.08.2015]. URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/suppl/2014/01/29/mdt572.DC1/mdt572supp.doc>.
14. Chen YM, Shih JF, Fan WC, Wu CH, Chou KT, Tsai CM et al. Third-line or fourth-line chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients with relatively good performance status. *J Chin Med Assoc* 2011; 74(5): 209-214.
15. Asahina H, Sekine I, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kubota K et al. Retrospective analysis of third-line and fourth-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2012; 13(1): 39-43.
16. Geng ZY, Jiao SC, Liu SC, Li Y, Liu ZF, Zhang GQ et al. Third-line therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Buon* 2013; 18(4): 899-907.
17. Zhou Y, Xu Y, Zhao J, Zhong W, Wang M. Combined chemotherapy with vinorelbine and ifosfamide as third-line treatment and beyond of advanced non-small cell lung cancer [Chinesisch]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2015; 18(6): 351-357.
18. 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*. 05.06.2015 [Zugriff: 02.09.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01828112>.
19. Reck M, Papat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S et al. 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.
20. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15(3): 419-426.
21. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002; 3(Suppl 2): S23-S28.
22. 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.

23. Robert Koch-Instituts, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile.
24. 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.
25. Clarey J, Kao SC, Clarke SJ, Vardy J. The eligibility of advanced non-small-cell lung cancer patients for targeted therapy clinical trials. Ann Oncol 2012; 23(5): 1229-1233.
26. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 nicht-kleinzell. BC [online]. 19.05.2015. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf.
27. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 21.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Sanofi. Taxotere 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2013. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Männer; Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
30. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Frauen; Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
31. Palliative-Care-Team, 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.
32. Pfizer. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 21.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Tabellen der vom pU in nicht adjustierte historische Vergleiche eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen**Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen**

Informationen zu den Studien und Interventionen sind Tabelle 13 und Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)

Population Studie	Studien-design	Studienpopulation	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen bzw. randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Crizotinib-vorbehandelte Patienten						
Studien mit Ceritinib						
A2201	nicht kontrolliert, offen	Erwachsene mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC Stadium IIIb oder IV und Progress während oder nach Crizotinib Vorbehandlung und einem WHO-PS ^b 0–2.	Ceritinib 750 mg (<i>N</i> = 140)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung bis Unverträglichkeit, Start einer neuen Antitumorthérapie oder Tod ▪ Nachbeobachtung: 30 Tage nach der letzten Ceritinib Dosis 	51 Studienzentren in 12 Ländern: Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Hongkong, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Singapur, Spanien, Südkorea, USA 11/2012–laufend	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
				Datenschnitt 26.02.2014: primäre Datenanalyse nach 6 Zyklen (24 Wochen) Weiterer Datenschnitt: 13.08.2014 ^c Studienende: nach Tod von mindestens 75 % der Patienten		

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten) (Fortsetzung)

Population Studie	Studien-design	Studienpopulation	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen bzw. randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Crizotinib-vorbehandelte Patienten						
Studien mit Ceritinib						
X2101 (Expansions-phase) ^d	nicht kontrolliert, offen	Erwachsene Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC und Progress während oder nach ALK-Inhibitor Vorbehandlung oder ▪ mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC ohne ALK-Inhibitor Vorbehandlung^e oder ▪ mit anderen ALK-positiven Tumoren^e ▪ ECOG-PS 0–2 	Ceritinib 750 mg (N = 246) potenziell relevante Teilpopulation mit ALK-positivem NSCLC nach ALK-Inhibitor-Vorbehandlung: Ceritinib 750 mg (n = 163)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung bis zum Progress bzw. nach Progress, solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte, oder bis zur Unverträglichkeit. ▪ Nachbeobachtung: 28 Tage nach der letzten Ceritinib Dosis <p>Datenschnitt 14.04.2014: primäre Analyse nach 18 Wochen Behandlung für mindestens 120 Patienten Studienende: Nachbeobachtung nach Therapieabbruch oder Tod vom letzten Patienten</p>	20 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Großbritannien, Kanada, Korea, Singapur, USA 01/2011–laufend	primär: objektive Ansprechratesekundär: Gesamtüberleben, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten) (Fortsetzung)

Population Studie	Studien-design	Studienpopulation	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen bzw. randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Crizotinib-vorbehandelte Patienten						
Retrospektive Analyse mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
Ou 2014	retrospektive Analyse	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium, die im Rahmen der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 mit Crizotinib behandelt wurden und einen Progress entwickelten.	Kohorten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crizotinib nach Progress nicht fortgeführt ($N = 74$) <ul style="list-style-type: none"> ▫ nicht spezifizierte systemische Therapie ($n = 37$)^f ▫ keine systemische Therapie ($N = 37$)^g ▪ Crizotinib nach Progress fortgeführt ($N = 120$)^g 	Behandlungsdauer: k. A. Datenschnitt: 02.01.2012	k. A.	Gesamtüberleben, UE ^{h, i}

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten) (Fortsetzung)

Population Studie	Studien-design	Studienpopulation	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen bzw. randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Crizotinib-naive Patienten						
Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
PROFILE 1007	RCT, offen	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium und einem ECOG-PS 0-2	Crizotinib (N = 173) ^e Pemetrexed oder Docetaxel (N = 174) ^j	Behandlung bis Progress oder Tod (Für den Arm mit Pemetrexed oder Docetaxel war nach Progress ein Wechsel zu Crizotinib vorgesehen) Datenschnitt: 30.03.2012	Studienzentren in 20 Ländern: Australien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Irland, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russische Föderation, Schweden, Spanien, Südkorea, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 02/2010–laufend	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten) (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>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.</p> <p>c: vom pU lediglich ergänzend dargestellt</p> <p>d: Studie X 2101 umfasste je eine Dosisescalations- und Expansionsphase. Nur Ergebnisse aus der Expansionsphase wurden vom pU in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>e: wird für die weitere Bewertung nicht weiter betrachtet</p> <p>f: Kohorte, die der pU zur Bewertung in nicht adjustiertem indirektem Vergleich herangezogen hat.</p> <p>g: Kohorte wurde vom pU in seiner Bewertung nicht weiter betrachtet. Im vorliegenden Bericht trotzdem dargestellt, da für die spätere Argumentation in Abschnitt 2.3.1.1.1 weiter betrachtet.</p> <p>h: Laut Publikation erfolgte keine Differenzierung in primäre und sekundäre Endpunkte, es werden ausschließlich Angaben zu potenziell relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier, Modul 4 A genannt.</p> <p>i: UE wurden erhoben, aber nicht berichtet</p> <p>j: Studienarm, den der pU zur Bewertung in nicht adjustiertem indirektem Vergleich herangezogen hat.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n: potenziell relevante Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation – Performance Status</p>
--

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)

Population Studie	Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie	Vor- und Begleitmedikation
Crizotinib-vorbehandelte Patienten		
Studien mit Ceritinib		
A2201	Ceritinib 750 mg, oral, 1-mal täglich, in Zyklen von 28 Tagen	Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crizotinib Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie ▪ systemische Kortikosteroide nur für topische Applikationen erlaubt (inhalativ, lokale Injektion, Augentropfen oder für tumorassoziierte Symptombehandlung) ▪ Antazida nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere antineoplastische Chemotherapie, Biologika oder Radiotherapie (außer palliativ) ▪ Arzneimittel, die durch CYP450 Leberenzyme metabolisiert werden
X2101 (Expansionsphase)	Ceritinib 750 mg, oral, 1-mal täglich, in Zyklen von 21 Tagen	Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crizotinib Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiotherapie bei ZNS-Progression nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel, die durch CYP450 Leberenzyme metabolisiert werden
Retrospektive Analyse mit zweckmäßiger Vergleichstherapie		
Ou 2014	nicht spezifizierte systemische Therapie bzw. keine systemische Therapie	Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crizotinib Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angaben
Crizotinib-naive Patienten		
Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie		
PROFILE 1007	Pemetrexed 500 mg/m ² Körperoberfläche oder Docetaxel 75 mg/m ² Körperoberfläche, intravenös, alle 3 Wochen	Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ platin-basierte Kombinationschemotherapie Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angaben
CYP450: Cytochrom P450 Leberenzyme; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZNS: Zentralnervensystem		

Daten zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten

Ceritinib-Studien: A2201 und X2101

Bei den Ceritinib-Studien A2201 und X2101 handelt es sich jeweils um nicht kontrollierte, offene, multizentrische noch laufende Studien. In beiden Studien wurde Ceritinib zulassungsgemäß angewendet. Studie X2101 umfasste je eine Dosisescalations- und Expansionsphase, wobei für die Nutzenbewertung nur die Expansionsphase potenziell relevant ist.

Patienten beider Studien mussten jeweils einen ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen. In Studie A2201 wurden 140 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC eingeschlossen, bei denen ein Progress während oder nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib. In der Expansionsphase von Studie X2101 (N = 246) wurden sowohl Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, bei denen ein Progress während oder nach einer Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor auftrat, als auch Patienten ohne ALK-Inhibitor-Vorbehandlung eingeschlossen. Die potenziell relevante Teilpopulation der mit Crizotinib vorbehandelten Patienten umfasst 163 Patienten.

In der Studie A2201 wurde die Behandlung bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten, dem Start einer neuen Antitumorthherapie oder Tod fortgeführt. In der Studie X2101 erfolgte die Behandlung bis zum Abbruch aufgrund eines Progresses oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten. Darüber hinaus bestand die Möglichkeit, die Behandlung auch nach einem diagnostizierten Progress fortzuführen, solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte.

Retrospektive Analyse mit zweckmäßiger Vergleichstherapie: Ou 2014

Ou 2014 stellt eine retrospektive Analyse aus 3 Kohorten erwachsener Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium dar. Die Patienten wurden im Rahmen der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 mit Crizotinib behandelt und entwickelten während des Behandlungsverlaufs einen Progress. Nach Progress wurde die Behandlung entweder mit Crizotinib fortgeführt (120 Patienten) oder abgebrochen (74 Patienten). Die Patienten, welche die Behandlung mit Crizotinib abbrachen, erhielten im Anschluss entweder eine andere nicht spezifizierte systemische Therapie oder keine weitere systemische Therapie (jeweils 37 Patienten). Für den nicht adjustierten historischen Vergleich hat der pU die Ergebnisse zu den 37 Patienten, welche nach Abbruch der Behandlung mit Crizotinib eine nicht spezifizierte systemische Therapie erhalten hatten, herangezogen.

Vom pU vorgelegte Daten zu Crizotinib-naiven Patienten

Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie: PROFILE 1007

PROFILE 1007 ist eine offene, multizentrische noch laufende RCT. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium und einem ECOG-PS von 0 bis 2. Die Patienten wurden zu Crizotinib (N = 173) oder Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed; N = 174) randomisiert. Die Behandlung erfolgte

bis zum Progress oder Tod des Patienten. Für Patienten aus dem Chemotherapie-Arm bestand nach Progress die Möglichkeit eines Therapiewechsels zu Crizotinib. Die Behandlung der Patienten erfolgte zulassungsgemäß. Für seinen nicht adjustierten historischen Vergleich hat der pU Ergebnisse aus dem Chemotherapie-Arm herangezogen.

Patientencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analyse

Ausführliche Informationen zu allgemeinen Patientencharakteristika, zur Krankheitsschwere und zur Anzahl der Vortherapien der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen sind Tabelle 15 bis Tabelle 17 zu entnehmen. Informationen zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer zeigt Tabelle 18.

Tabelle 15: Charakterisierung der Populationen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)

Population Studie Studienarm (bzw. Kohorte)	N ^a	Alter MW (SD)	Geschlecht [%] m / w	Raucherstatus n (%)			Therapieabbrecher n (%)	Studienabbrecher n (%)
				Nie-Raucher	Ex-Raucher	Raucher		
Crizotinib-vorbehandelte Patienten								
Studien mit Ceritinib								
A2201								
Ceritinib	140	51 (12)	50 / 50	k. A.	k. A.	k. A.	65 (46,4)	12 (8,6)
X2101								
Ceritinib	163	52 (12)	46 / 54	109 (66,9)	49 (30,1)	5 (3,1)	80 (49,1)	k. A.
Retrospektive Analyse mit zweckmäßiger Vergleichstherapie								
Ou 2014								
Crizotinib nicht fortgeführt	74	54 [28; 78] ^b	47 / 53	53 (72)	19 (26)	2 (3)	k. A.	k. A.
nicht spezifizierte systemische Therapie	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
keine systemische Therapie	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Crizotinib fortgeführt	120	50 [21; 78] ^b	54 / 46	83 (69)	35 (29)	2 (2)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Populationen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten) (Fortsetzung)

Population Studie Studienarm (bzw. Kohorte)	N ^a	Alter MW (SD)	Geschlecht [%] m / w	Raucherstatus n (%)			Therapieabbrecher n (%)	Studienabbrecher n (%)
				Nie-Raucher	Ex-Raucher	Raucher		
Crizotinib-naive Patienten								
Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie								
PROFILE 1007								
Pemetrexed oder Docetaxel	174	49 [24; 85] ^b	45 / 55	111 (63,8)	54 (31,0)	9 (5,2)	133 (76,4) ^c	k. A.
<p>a: Anzahl eingeschlossener (bzw. randomisierter) Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Median [Minimum; Maximum]</p> <p>c: Eigene Berechnung aus Angabe, dass 112 Patienten auf Crizotinib wechselten und weitere 34 Patienten die Chemotherapie abbrachen, von denen jedoch 13 bereits vor Wechsel der Therapie verstarben.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener (bzw. randomisierter) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>								

Tabelle 16: Charakterisierung der Populationen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen (Krankheitsschwere) – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)

Population Studie	N ^a	ECOG-PS n (%)					Erkran- kungsdauer [Monate] MW (SD)	Hirn- metastasen n (%)	Stadium n (%)				
		0	1	2	> 2	fehlend			IIIb	IV	IVa	IVb	fehlend
Crizotinib-vorbehandelte Patienten													
Studien mit Ceritinib													
A2201													
Ceritinib	140	42 (30,0)	78 (55,7)	20 (14,3)	0 (0)	0 (0)	33,8 (28,0)	100 (71,4)	0 (0)	133 (95,0)	1 (0,7)	6 (4,3)	0 (0)
X2101													
Ceritinib	163	38 (23,3)	104 (63,8)	20 (12,3)	1 (0,6)	0 (0)	28,6 (24,9)	97 (59,5)	3 (1,8)	144 (88,3)	1 (0,6)	12 (7,4)	3 (1,8)
Retrospektive Analyse mit zweckmäßiger Vergleichstherapie													
Ou 2014													
Crizotinib nicht fortgeführt	74	18 (24)	43 (58)	8 (11)	2 (3) ^b	3 (4)	k. A.	17 (28) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nicht spezifizierte systemische Therapie	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
keine systemische Therapie	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Crizotinib fortgeführt	120	37 (31)	78 (65)	2 (2)	2 (2) ^b	1 (1)	k. A.	40 (51) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Populationen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen (Krankheitsschwere) – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten) (Fortsetzung)

Population Studie	N ^a		ECOG-PS n (%)					Erkran- kungsdauer [Monate] MW (SD)	Hirn- metastasen n (%)	Stadium n (%)				
			0	1	2	> 2	fehlend			IIIb	IV	IVa	IVb	fehlend
Crizotinib-naive Patienten														
Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie														
PROFILE 1007														
Pemetrexed oder Docetaxel	174	65 (37)	95 (55)	14 (8)	0 (0)	0 (0)	k. A.	60 (34)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
<p>a: Anzahl eingeschlossener (bzw. randomisierter) Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: beide Patienten mit ECOG-PS ≥ 3 c: Angabe bezieht sich auf Patienten, bei denen der beobachtete Krankheitsprogress unter der Crizotinib-Vorbehandlung auf eine Neubildung von Hirnmetastasen zurückgeführt wurde. Angaben zum Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen in der Gesamtpopulation liegen nicht vor. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener (bzw. randomisierter) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; syst.: systemische</p>														

Tabelle 17: Charakterisierung der Populationen in den vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen (Anzahl der Vortherapien) – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)

Population Studie Studienarm (bzw. Kohorte)	N ^a	Anzahl der Vortherapien n (%)				
		0	1	2	3	> 3
Crizotinib-vorbehandelte Patienten						
Studien mit Ceritinib						
A2201						
Ceritinib	140	0 (0)	0 (0)	61 (43,6)	50 (35,7)	29 ^b (20,7 ^b)
X2101						
Ceritinib	163	0 (0)	26 (16,0)	45 (27,6)	35 (21,5)	57 (35,0)
Retrospektive Analysen mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
Ou 2014						
Crizotinib nicht fortgeführt	74	0 (0)	15 (20) ^c	59 (80) ^{c, d}	k. A.	k. A.
nicht spezifizierte systemische Therapie	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
keine systemische Therapie	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Crizotinib fortgeführt	120	0 (0)	27 (22) ^c	93 (78) ^{c, d}	k. A.	k. A.
Crizotinib-naive Patienten						
Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie						
PROFILE 1007						
Pemetrexed oder Docetaxel	174	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl eingeschlossener (bzw. randomisierter) Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Anzahl der Vortherapien vor initialer Crizotinib-Therapie, welche vor dem Einschluss in die Analyse im Rahmen der Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 verabreicht wurden.</p> <p>d: Anzahl der Vortherapien ≥ 2</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; N: Anzahl eingeschlossener (bzw. randomisierter) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; syst: systemische</p>						

Tabelle 18: Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer der vom pU eingeschlossenen Studien und retrospektiven Analysen – weitere Untersuchungen: Ceritinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie (Crizotinib-vorbehandelte und -naive Patienten)

Population Studie Studienarm (bzw. Kohorte)	N	Behandlungsdauer [Monate]		Beobachtungsdauer ^a [Monate]	
		Median [Min; Max]	MW (SD)	Median [Min; Max]	MW (SD)
Crizotinib-vorbehandelte Patienten					
Studien mit Ceritinib					
A2201					
Ceritinib	140	6,5 [0,1; 13,8]	6,6 (3,5)	7,4 [0,1; 14,0]	7,3 (3,1)
X2101					
Ceritinib	163	7,9 [0,1; 24,4]	8,5 (6,0)	10,2 [0,1; 24,1]	10,3 (5,8)
Retrospektive Analyse mit zweckmäßiger Vergleichstherapie					
Ou 2014					
Crizotinib nicht fortgeführt	74	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nicht spezifizierte systemische Therapie	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
keine systemische Therapie	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Crizotinib fortgeführt	120	4,5 ^b [3,9; 6,7] ^b	k. A.	5,9 ^b [0,9; 27,0] ^b	k. A.
Crizotinib-naive Patienten					
Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie					
PROFILE 1007					
Pemetrexed oder Docetaxel	174	2,8 ^b [k. A.]	k. A.	12,1 [k. A.]	k. A.
a: Dauer zwischen Beginn der Studienbehandlung und dem letzten Kontakt vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts					
b: eigene Berechnung; Umrechnung von Wochen- in Monatsangaben					
ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum;					
MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom;					
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung					

Daten zu Crizotinib-vorbehandelten Patienten

Ceritinib-Studien: A2201 und X2101

Die Crizotinib-vorbehandelten Patienten aus den Studien A2201 und X2101 waren durchschnittlich 51 bzw. 52 Jahre alt. Die Verteilung der Geschlechter war in beiden Studien nahezu ausgeglichen. Nur für die Studie X2101 lagen Informationen zum Raucherstatus vor, ca. 67 % der eingeschlossenen Patienten hatten in der Vorgeschichte nie geraucht. Die meisten Patienten wiesen einen ECOG-PS von 0 bis 1 auf, der Anteil von Patienten mit einem ECOG-PS von 2 war dagegen in beiden Studien gering (ca. 14 % bzw. 12 %). Im Mittel waren die Patienten seit knapp 34 bzw. 29 Monaten erkrankt. Hirnmetastasen lagen in der Studie A2201 bei ca. 70 % der Patienten und in der relevanten Teilpopulation der Studie X2101 bei ca. 60 % vor. Fast alle Patienten befanden sich im Stadium IV. Alle Patienten der Studie A2201 bzw. fast alle Patienten der Studie der relevanten Teilpopulation der Studie X2101 hatten schon 2 und mehr Vortherapien erhalten, wobei ca. 21 % bzw. 35 % bereits mehr als 3 Vortherapien erhalten hatten. 16 % der Patienten aus der relevanten Teilpopulation in Studie X2101 hatten jedoch vor Studieneinschluss Crizotinib entgegen dessen Zulassungsstatus [32] als Erstlinientherapie erhalten. Bei diesen Patienten erfolgte demnach die Studienbehandlung mit Ceritinib als Zweitlinientherapie, obwohl es gemäß Zulassungsstatus erst für eine Drittlinienbehandlung indiziert ist [12].

Die Patienten wurden im Median über 6,5 (Studie A2201) bzw. 7,9 (Studie X2101) Monate behandelt und über 7,4 (Studie A2201) bzw. 10,2 (Studien X2101) Monate beobachtet.

Retrospektive Analyse mit zweckmäßiger Vergleichstherapie: Ou 2014

Für Ou 2014 lagen zur Charakterisierung der Patienten nur Angaben für das Stratum „Crizotinib nicht fortgeführt“ vor, jedoch keine getrennten Angaben für die vom pU betrachtete Gruppe (Behandlung mit einer nicht spezifizierten systemischen Therapie). Die vom pU betrachtete Gruppe ist daher nicht näher spezifiziert. Auch Informationen zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer liegen nicht vor.

Daten zu Crizotinib-naiven Patienten

Studie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie: PROFILE 1007

Die Crizotinib-naiven Patienten im Chemotherapie-Arm der Studie PROFILE 1007 waren im Median 49 Jahre alt, der Anteil an Frauen war mit 55 % höher als der von Männern, und ca. 64 % der Patienten hatten in der Vorgeschichte nie geraucht. Nur 8 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 2, alle anderen Patienten wiesen bei Studieneinschluss einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf. Bei 34 % der Patienten lagen Hirnmetastasen vor. Angaben zum Stadium der Erkrankung, zur Erkrankungsdauer sowie zur Anzahl der Vortherapien lagen nicht vor.

Die Behandlungsdauer der Patienten mit Chemotherapie in der Studie PROFILE 1007 war mit ca. 3 Monaten deutlich kürzer, die Beobachtungsdauer mit ca. 12 Monaten hingegen deutlich länger als in beiden Ceritinib-Studien (Tabelle 18).

Anhang B – Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. 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 bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. 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
Köhler, Michael; Deutsche Patientenliga Atemwegs- erkrankungen e. V.	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 darüber hinaus 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 darüber hinaus 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, die Sie vertreten, 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 darüber hinaus 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 Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?