

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ceritinib

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

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden.  
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.  
c: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und ggf. 2  
d: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2  
e: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

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

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

#### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

In die Nutzenbewertung wird die Studie ASCEND-5 eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die sowohl mit einer platin-basierten Chemotherapie als auch mit Crizotinib vorbehandelt waren. Es wurden 231 Patienten randomisiert, davon 115 Patienten in den Ceritinib-Arm und 116 Patienten in den Chemotherapiearm. Ob die Patienten im Chemotherapiearm Docetaxel oder Pemetrexed erhielten war die Entscheidung des Arztes. Patienten im Ceritinib-Arm erhielten eine tägliche Dosis von 750 mg Ceritinib oral. Patienten im Chemotherapiearm erhielten alle 3 Wochen entweder 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Docetaxel oder 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Pemetrexed, jeweils als Infusion. Die Behandlungen erfolgten jeweils gemäß Zulassung. Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation wurde fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium eingetreten war, beispielsweise Progression. Die Patienten beider Behandlungsarme konnten die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus

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

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

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

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

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

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

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

- Gesamtüberleben

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

#### *Morbidität*

- Symptomatik, Gesundheitszustand

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

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

#### *Nebenwirkungen*

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

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

- Spezifische UE

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

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte.

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

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

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

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

Tabelle 3: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

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

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

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

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

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