

IQWiG-Berichte – Nr. 552

**Ceritinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-32
Version: 1.0
Stand: 25.10.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.07.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-32

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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 IQWiG:

- Gregor Moritz
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Inga Overesch
- Cornelia Rüdiger
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Ceritinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Ceritinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
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	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	12
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	13
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	13
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	13
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	13
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	14
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.3.2 Studienpool	16
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	17
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	17

2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	17
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	18
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	18
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	18
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	19
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	19
3	Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	23
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten.....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	24
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	24
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	26
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	26
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	30

Anhang A – Charakteristika der Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029	34
A.1 – Charakteristika der vom pU in den direkten Vergleich eingeschlossenen Studie	34
A.2 – Charakteristika der vom pU für den indirekten Vergleich identifizierten Studien.....	36
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	41
B.1 – Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) der Studie ASCEND-4	41
B.2 – Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) der Studie PROFILE 1014	42
B.3 – Häufige schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) in der Studie ASCEND-4	43
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceritinib	3
Tabelle 3: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceritinib	7
Tabelle 5: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 6: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	28
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed	34
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed	35
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU identifizierten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ceritinib vs. Crizotinib	36
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Ceritinib vs. Crizotinib	38
Tabelle 13: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Ceritinib vs. Crizotinib	40
Tabelle 14: Häufige schwere UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation).....	43

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed 41

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed ... 42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2017 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, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen

Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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 2.6	<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 2.7	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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<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	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2017 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceritinib

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

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

Studie ASCEND-4 zu Ceritinib

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

Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 zu Crizotinib

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten für indirekten Vergleich nicht verwertbar

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

Zusammenfassung

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet.

Tabelle 3: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ceritinib

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

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In seinem Dossier bezieht sich der pU teilweise auf eine frühere Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 07.02.2017, welche neben Crizotinib weitere Alternativen wie z. B. platinbasierte Kombinationschemotherapien umfasste. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.7.1). Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA – Crizotinib – durchgeführt.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ceritinib (Stand zum 17.07.2017)
- bibliografische Recherche zu Ceritinib (letzte Suche am 29.05.2017)
- Suche in Studienregistern zu Ceritinib (letzte Suche am 29.05.2017)

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.05.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.05.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ceritinib (letzte Suche am 14.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu Crizotinib (letzte Suche am 14.08.2017)

Durch diese Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU keine direkt vergleichende Studie von Ceritinib mit Crizotinib. Er identifiziert jedoch 3 für einen indirekten Vergleich von Ceritinib und Crizotinib potenziell relevante Studien (Studie ASCEND-4 zu Ceritinib [3-5] sowie die Studien PROFILE 1014 [6-8] und PROFILE 1029 [9,10] zu Crizotinib).

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

Der Studienpool des pU wird nachfolgend beschrieben und die Gründe, warum ein hierauf basierender indirekter Vergleich in großen Teilen nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, werden erläutert.

Studie ASCEND-4 zu Ceritinib

Bei der Studie ASCEND-4 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Zulassungsstudie. In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium (Stadium IIIB oder IV) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder eine Behandlung mit Ceritinib oder mit einer platinbasierten Chemotherapie aus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Cisplatin + Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (Carboplatin + Pemetrexed). Die platinbasierte Chemotherapie wurde initial über 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an diese Initialphase wechselten Patientinnen und Patienten ohne zwischenzeitliche Progression auf eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, welche kontinuierlich bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Tod fortgeführt wurde. Weitere Angaben zum Design der Studie ASCEND-4 befinden sich in Tabelle 9 und Tabelle 10 im Anhang A.1.

Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 zu Crizotinib

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

Zu Crizotinib identifiziert der pU 2 Studien zum Vergleich von Crizotinib mit diesem Brückenkomparator, und zwar die Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029. Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um randomisierte, aktiv kontrollierte, unverblindete Studien. In die Studien wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium eingeschlossen. In beiden Studien wurde die platinbasierte Kombinationschemotherapie über maximal 6 Zyklen verabreicht, eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war nicht vorgesehen. Weitere Angaben zum Design der Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 befinden sich in Tabelle 11 und Tabelle 12 im Anhang A.1.

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

pU schätzt Studien als nicht ausreichend ähnlich ein und führt keinen indirekten Vergleich durch

Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass er die von ihm identifizierten Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 als nicht ausreichend ähnlich ansehe, weshalb er mit diesen auch keinen adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt habe.

Der pU begründet diese Einschätzung maßgeblich mit der fehlenden Vergleichbarkeit des Brückenkomparators:

- In der Studie ASCEND-4 erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm für maximal 4 Zyklen à 21 Tage eine initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie. Patientinnen und Patienten ohne zwischenzeitliche Progression erhielten als Anschlussbehandlung eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (siehe Tabelle 10).
- In den Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029 war die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Kontrollarm auf maximal 6 Zyklen à 21 Tage beschränkt. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war hingegen nicht erlaubt (siehe Tabelle 12).

Der pU argumentiert, dass sich aufgrund der verschiedenen Therapiestrategien nachweislich maßgebliche Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauer mit der Chemotherapie zwischen den Studien ergäben. Darüber hinaus, so der pU, könnten aufgrund der verschiedenen Therapiestrategien Unterschiede auf Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nicht ausgeschlossen werden. Zur Untermauerung zitiert der pU Ergebnisse aus einer randomisierten Studie [11,12], die eine Erhaltungstherapie mit

Pemetrexed gegenüber Placebo nach vorausgehender platinbasierter Kombinationschemotherapie vergleicht und ein längeres Gesamtüberleben und ein längeres progressionsfreies Überleben bei der Erhaltungstherapie zeigt. Auch in der Studie ASCEND-4 sei das progressionsfreie Überleben im Kontrollarm länger als in den Kontrollarmen der beiden Crizotinib-Studien und auch die Zeit bis zur Verschlechterung verschiedener Symptome und Lebensqualitätsskalen sei im Kontrollarm der Studie ASCEND-4 länger als im Kontrollarm der Studie PROFILE 1014.

Die Patientenpopulationen der Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014 hält der pU zwar für ausreichend ähnlich, die Population der Studie PROFILE 1029 hingegen unterscheide sich von den beiden anderen Studien hinsichtlich der Herkunft der Patientinnen und Patienten (Asien) und hinsichtlich einzelner Prognosefaktoren wie dem Vorliegen von Hirnmetastasen und dem Erkrankungsstadium. Nach Ansicht des pU kann vor allem für Patientinnen und Patienten im Crizotinibarm der Studie PROFILE 1029 eine bessere Prognose als für die Populationen der anderen Studien nicht ausgeschlossen werden.

Unterschiede im Brückenkomparator ermöglichen keine Aussagen zu langfristigen Endpunkten

Grundsätzlich wird die Einschätzung des pU geteilt, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass die Patientenpopulationen zumindest der Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014 nicht ausreichend ähnlich sind, dass sich aber der Brückenkomparator zwischen der Studie ASCEND-4 auf der einen und den Studien PROFILE 1014 sowie PROFILE 1029 auf der anderen Seite maßgeblich unterscheidet. Allerdings unterscheiden sich die im jeweiligen Vergleichsarm verwendeten Therapieregime erst nach den initialen 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie (siehe Tabelle 10 und Tabelle 12 im Anhang A.2). Die Unterschiede betreffen daher maßgeblich solche Betrachtungen, für die der gesamte Studienverlauf zugrunde gelegt wird, z. B. das Gesamtüberleben. Für solche Endpunkte wäre daher ein indirekter Vergleich nicht verwertbar.

Gegebenenfalls sind jedoch Aussagen zu solchen Endpunkten möglich, bei denen die Ereignisse maßgeblich innerhalb eines Beobachtungszeitraums auftraten, zu dem die in allen Kontrollarmen verabreichte platinbasierte Chemotherapie und damit der Brückenkomparator hinreichend vergleichbar war (initiale 4 Zyklen). Dies wird im Folgenden auf der Basis von Ergebnissen zum Endpunkt schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad 3 oder 4) beispielhaft beschrieben.

Höheres Schadenpotenzial von Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib bei schweren UEs

Auswertungen zu schweren UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) in Form von Kaplan-Meier-Kurven liegen für die Studien ASCEND-4 (siehe Abbildung 1 in Anhang B.1) und PROFILE 1014 (siehe Abbildung 2 in Anhang B.2) vor. Für die Studie PROFILE 1029 liegen in den identifizierten Unterlagen keine Auswertungen zu schweren UEs vor.

Aus den vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven lässt sich ableiten, dass das Risiko eines schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate unter der Kontrollbehandlung bei identischem Therapieregime in beiden Studien ähnlich groß war (ca. 50 % in Studie ASCEND-4 und ca. 45 % in Studie PROFILE 1014). Darüber hinaus zeigt sich, dass in beiden Studien unter der Kontrollbehandlung die überwiegende Anzahl schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 oder 4) während der ersten 3 Behandlungsmonate beobachtet wurde.

Die Kaplan-Meier-Kurven aus den Studien ASCEND-4 und PROFILE 1014 zeigen darüber hinaus, dass auch unter der jeweiligen Prüfintervention (Ceritinib in Studie ASCEND-4 sowie Crizotinib in Studie PROFILE 1014) die überwiegende Anzahl schwerer UEs bereits während der ersten 3 Behandlungsmonate beobachtet wurde. Innerhalb dieses Zeitraums treten unter Ceritinib auffällig häufiger schwere UEs auf als unter der Kombinationschemotherapie (Studie ASCEND-4, siehe Abbildung 1), während unter Crizotinib solche Ereignisse auffällig seltener auftreten (Studie PROFILE 1014, Abbildung 2).

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

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

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten für indirekten Vergleich nicht verwertbar

Der pU beschreibt, dass in den Studien unterschiedliche Messstrategien zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte angewendet wurden. So seien die Messungen in der Studie PROFILE 1014 im Vergleich zur Studie ASCEND-4 in deutlich kürzeren Abständen erfolgt (siehe Tabelle 13). Aufgrund dessen könne nicht von einer Vergleichbarkeit der Studien für diese Endpunkte ausgegangen werden. Diese Einschätzung wird geteilt.

Zusammenfassung

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

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

2.4 Ergebnisse

Der pU hat im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten aus dem Vergleich von Ceritinib gegenüber einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ceritinib ableitet, ohne Angabe zur Wahrscheinlichkeit.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 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 pU benennt für Ceritinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed. Er gibt an, dass er mit seiner Auswahl der Festlegung des G-BA vom 07.02.2017 (Niederschrift vom 20.03.2017 zum Beratungsgespräch [13]) folge. Der G-BA habe mit dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verschiedene Alternativen als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet definiert, welche unter anderem auch die vom pU ausgewählten platinbasierten Kombinationschemotherapien umfassten. Der pU gibt an, auf Empfehlung des G-BA zusätzlich die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs gegenüber Crizotinib prüfen zu wollen.

Der G-BA hat jedoch am 20.06.2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert und allein Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [14]. In seinem Dossier legt der pU dar, dass sich das Dossier zwar auf die mit Schreiben vom 20.03.2017 zugesandte zweckmäßige Vergleichstherapie beziehe. Jedoch beinhalte das Dossier auch die Prüfung eines indirekten Vergleichs mit der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib und sei daher auch zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib geeignet.

Dem Vorgehen des pU, sich auf eine nicht mehr aktuelle Vergleichstherapie (platinbasierte Kombinationschemotherapie) zu beziehen, wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Bewertung gilt die vom G-BA mit Änderung vom 20.06.2017 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, welche ausschließlich Crizotinib umfasst [14]. Da der pU jedoch auch einen indirekten Vergleich mit Crizotinib prüft und sein Dossier nach eigenen Angaben auch zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib geeignet sei, ist diese Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC zu ermitteln. Die Bewertung soll laut pU hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Vergleichstherapie

Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 dargelegt, wird dem Vorgehen des pU nicht gefolgt, neben Crizotinib auch weitere Alternativen wie z. B. platinbasierte Kombinationschemotherapien als Vergleichstherapie heranzuziehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, welche ausschließlich Crizotinib umfasst.

Endpunkte

Der pU führt in seinen Einschlusskriterien Endpunkte an, deren Patientenrelevanz sich nicht unmittelbar erschließt. Auf eine Kommentierung der Patientenrelevanz wird in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet, da im Dossier des pU keine relevanten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.2 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 Crizotinib keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 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.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, 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 im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Crizotinib durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Crizotinib durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Ceritinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine weiteren Studien zum Vergleich von Ceritinib gegenüber einer Kombinationstherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed – dem vom pU gewählten Brückenkomparator.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib 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. Die Überprüfung ergab keine weiteren relevanten Studien zum Vergleich von Crizotinib gegenüber einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib legt der pU keine Studie vor. In seinem Dossier stellt der pU als „direkten Vergleich“ jedoch die Ergebnisse der Studie ASCEND-4 dar. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib nicht relevant. Eine Beschreibung der Studie ASCEND-4 befindet sich in Abschnitt 2.3.

Indirekter Vergleich

Für einen indirekten Vergleich von Ceritinib mit Crizotinib über den Brückenkomparator einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed identifiziert der pU für Ceritinib die Studie ASCEND-4. Für Crizotinib identifiziert der pU die Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1029.

Ein indirekter Vergleich auf Basis dieser 3 Studien ist für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass sich die Studien hinsichtlich ihres Studiendesigns maßgeblich unterscheiden. Die Studien sind somit zumindest für die Betrachtung langfristiger Endpunkte wie dem Gesamtüberleben sowie patientenberichteter Endpunkte nicht hinreichend ähnlich, um gemeinsam in einem indirekten Vergleich betrachtet zu werden (siehe Abschnitt 2.3). Dies entspricht auch der Einschätzung des pU.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib liegt keine relevante randomisierte kontrollierte Studie vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU nennt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1 Gründe, weshalb ein indirekter Vergleich auf Basis der 3 Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist. Die Einschätzung des pU wird zumindest für die Betrachtung langfristiger Endpunkte wie dem Gesamtüberleben sowie patientenberichteter Endpunkte geteilt (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.6 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.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 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 in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossene Studie zum Vergleich von Ceritinib und einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Diese Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 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.

Die Aussagen des pU zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, beziehen sich ausschließlich auf die Studie ASCEND-4 (Ceritinib vs. Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed bzw. Carboplatin und Pemetrexed). Diese Studie ist für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant, da die Vergleichstherapie der Studie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib entspricht.

Bezüglich eines indirekten Vergleichs auf Basis der Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029 führt der pU aus, dass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib möglich seien. Als Begründung nennt der pU eine nicht ausreichende Ähnlichkeit der Studien, welche sich maßgeblich aus Unterschieden im Brückenkomparator ergäbe. Für langfristige Endpunkte wie dem Gesamtüberleben sowie patientenberichtete Endpunkte wird die Einschätzung des pU geteilt. Der pU hat jedoch nicht für alle Endpunkte abschließend untersucht, ob gegebenenfalls Aussagen auf Basis eines indirekten Vergleichs getroffen werden können (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass seine Nutzenbewertung auf der Studie ASCEND-4 beruht, in der Ceritinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie verglichen wird. Ein indirekter Vergleich gegenüber Crizotinib wurde seinen Angaben nach, geprüft, aber aufgrund methodischer Bedenken verworfen. Diese Einschätzung wird nur teilweise geteilt (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ceritinib herangezogen.

2.7.2.9.3 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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie zur Bewertung von Ceritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und 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

Der pU stellt die Erkrankung des NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Ceritinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet nun auch angezeigt als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC [15]. Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [16].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht einen hohen therapeutischen Bedarf für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC. Diesen begründet er insbesondere mit der schlechten Prognose, einer ausgeprägten Symptomlast und einem erheblichen Verlust der Lebensqualität, die mit der Erkrankung assoziiert sind. Darüber hinaus führt der pU aus, dass die Wirksamkeit auf Crizotinib-resistente Tumore bzw. die Verzögerung der Resistenzentwicklung sowie die Kontrolle und Prävention von Hirnmetastasen zentrale therapeutische Anliegen der Behandlung darstellen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU entnimmt die Angaben zur Inzidenz einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2015 [17]. Als Ausgangswert für seine Berechnungen prognostiziert er die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017 anhand der rohen Erkrankungsdaten der Jahre 2011, 2012 und der Prognose für 2016 [17] unter Hinzuziehung der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) [18]. Unter der Annahme einer konstanten linearen Steigerung der Inzidenzrate bei Frauen sowie einer gleichbleibenden Inzidenzrate bei Männern kalkuliert der pU die prognostizierte Inzidenz (56 095 Patienten für das Jahr 2017) für die Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation leitet der pU für die betrachtete Patientenpopulation in 4 Berechnungsschritten ab. Dabei berechnet er jeweils einen Anteilswert.

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU bestimmt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC von 82,03 % an allen Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs anhand einer Registerdatenanalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) aus dem Jahr 2014 zur Versorgungssituation des Lungenkarzinoms in Deutschland [19].

2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV nach UICC

Den Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder IV von 58,76 % leitet der pU ebenfalls aus der Registerdatenanalyse der ADT und KoQK [19] ab. Als Grundlage verwendet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder IV der Diagnosejahre 2002 bis 2011.

3) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Stadium IIIB / IV)

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit ALK-positiven Tumoren zieht der pU 2 klinische Studien heran [20,21], die jeweils Anteilswerte von 2 % bis 7 % angeben. Abweichend dazu setzt er für diesen Berechnungsschritt eine Spanne von 2 % bis 3,9 % an und verweist auf die Nutzenbewertung zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [22]. Er begründet dies mit der Gewährleistung einer einheitlichen Vorgehensweise zwischen den beiden Bewertungen.

4) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC (Stadium IIIB / IV) in der Erstlinientherapie

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten. Die Untergrenze von 92,30 % ermittelt der pU anhand einer prospektiven nicht interventionellen Studie (Zeitraum Januar 2003 bis August 2008) aus Deutschland [23]. Dabei berücksichtigt der pU auch Patientinnen und Patienten mit schlechter körperlicher Verfassung [23]. Die Obergrenze von 93,70 % berechnet der pU auf Basis der Angaben zu Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie in einer retrospektiven europäischen Beobachtungsstudie (LENS-Studie; Zeitraum Juli 2009 bis August 2011) [24].

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 86,07 % GKV-Versicherten [25,26] ergeben sich für die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC laut pU insgesamt 430 bis 850 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Der pU gibt an, dass diese Schätzung in der Größenordnung mit den Angaben des G-BA im Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib aus dem Jahr 2016 [27] (300 bis 900 Patientinnen und Patienten) übereinstimmt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU ermittelte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation liegt im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC in einer weitestgehend plausiblen Größen-

ordnung. Einige Anteilswerte sind jedoch mit Unsicherheit behaftet. Dies wird im Folgenden weiter ausgeführt:

Zu den Berechnungsschritten 1) und 2) Die Verwendung der Registerdatenanalyse der ADT und KoQK [19] ist als Grundlage zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV nach UICC nachvollziehbar. Es besteht bei den ermittelten Anteilen jedoch grundsätzlich Unsicherheit hinsichtlich der Repräsentativität der Angaben, da beispielsweise keine Angaben zur Vollzähligkeit und Vollständigkeit der beteiligten Register vorliegen.

Zu Berechnungsschritt 3) Im Vergleich zu vorherigen Dossiers lässt sich insgesamt feststellen, dass die Datenlage für den Anteil der Patientengruppe mit ALK-positivem NSCLC sehr unsicher ist. Der pU verweist für den von ihm angesetzten Anteilswert (2,0 % bis 3,9 %) auf die Nutzenbewertung zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [22]. Die im vorliegenden Dossier zitierten Studien [20,21] sowie eine aktuelle Studie von Barlesi aus dem Jahr 2016 [28] mit 8134 Gewebeproben, die einen Anteil von 5 % für Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC angibt, weisen darauf hin, dass dieser Anteilswert auch höher liegen könnte (z. B.: 2 % bis 7 %). Unter Anwendung einer breiteren Spanne ergibt sich eine deutliche Erhöhung der Obergrenze für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Zu Berechnungsschritt 4) Auf der einen Seite liegt der vom pU angenommene Anteil der Patientinnen und Patienten in Erstlinie mit 92,30 % bis 93,70 % im Vergleich zu anderen Dossiers in der Indikation NSCLC eher hoch. Zudem sind die vom pU für diese Anteilswerte herangezogenen Quellen mit Unsicherheit behaftet, da die Ergebnisse auf relativ kleinen beobachteten Kollektiven basieren bzw. für die Obergrenze nicht alle histologischen Klassen berücksichtigen [23,24]. Auf der anderen Seite ist zu beachten, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten nach Diagnosestellung für eine Erstlinientherapie infrage kommen können und nicht nur die Patientengruppen, die aktuell eine Erstlinientherapie erhalten.

Der pU gibt an, dass die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC im vorliegenden Dossier mit dem Beschluss zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [27] in der Größenordnung übereinstimmt. Zu beachten ist bei diesem Vergleich, dass unterschiedliche methodische Herangehensweisen gewählt wurden: So wurde in der im Jahr 2016 durchgeführten Berechnung [22] der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinie erhalten, im Gegensatz zu diesem Dossier nicht berücksichtigt. Dagegen erfolgte in der Berechnung aus dem Jahr 2016 eine Einschränkung der Zielpopulation hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus, die in diesem Dossier nicht erforderlich war.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms aus, den er insbesondere auf einen Anstieg der Neuerkrankungsrate bei Frauen bei gleichbleibender Sterblichkeit zurückführt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß 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.

Gemäß der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 20.06.2017 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ceritinib als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven NSCLC:

- Crizotinib.

Alle übrigen vom pU im Dossier aufgeführten Therapien werden daher nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [15,29]. Sowohl Ceritinib als auch Crizotinib werden täglich verabreicht. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ceritinib und Crizotinib entsprechend den Fachinformationen [15,29].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ceritinib und Crizotinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2017 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch die Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für die Therapien mit Ceritinib und Crizotinib Grund- und Zusatzpauschalen onkologischer Behandlungen oder Kosten gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ an. Diese werden in den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt.

Alle anderen angesetzten Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen und geben korrekt den Stand des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) in der Fassung vom 2. Quartal 2017 [30] wieder. Der pU berücksichtigt jedoch nicht, dass einige dieser Leistungen nur zu Beginn der Behandlung anfallen und daher entweder für die Folgejahre nicht relevant sind oder in geringerer Anzahl pro Jahr anfallen als ausgewiesen.

Beide Fachinformationen enthalten weitere Angaben wie z. B. eine Überwachung der Nierenfunktion während der Behandlung. Diese hat der pU nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Ceritinib Jahrestherapiekosten in Höhe von 62 556,19 bis 62 578,15 € pro Patientin oder Patient. Die Jahrestherapiekosten von Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib beinhalten Kosten für Arzneimittel und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten sind für Ceritinib und Crizotinib plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen stellen für beide Therapiealternativen eine Überschätzung dar, da der pU Grund- und Zusatzpauschalen onkologischer Behandlungen, Kosten gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ und nur initial anfallende Behandlungen im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie ansetzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit Ceritinib oder Crizotinib erhalten werden. Welche Marktanteile sich für die Wirkstoffe ergeben, lässt sich laut pU nicht abschätzen. Er nimmt jedoch an, dass Ceritinib bevorzugt eingesetzt wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC liegen die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Der Anteil des ALK-positiven NSCLC sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, sind jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Crizotinib sind plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden vom pU überschätzt, da er Grund- und Zusatzpauschalen onkologischer

Behandlungen, Kosten gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ sowie nur initial anfallende Behandlungen im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie berücksichtigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ceritinib wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastischen-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ceritinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: 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	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, Anaplastischen-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ^b	430 bis 850	Im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC liegen die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Der Anteil des ALK-positiven NSCLC sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, sind jedoch mit Unsicherheit behaftet.
<p>a: Angaben des pU b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB oder IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, Anaplastischen-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ^b	62 556,19 bis 62 578,15	Die Arzneimittelkosten für Ceritinib und Crizotinib sind plausibel. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegt eine Überschätzung vor, da der pU Grund- und Zusatzpauschalen onkologischer Behandlungen, Kosten gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ sowie initial anfallende Behandlungen im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie berücksichtigt.
Crizotinib		74 541,83 bis 74 563,79	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB oder IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom;
pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

„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. Der ALK-positive Status sollte vor Einleitung der Therapie nachgewiesen sein.

Ceritinib ist einmal täglich bis zu einer Höchstdosis von 750 mg einzunehmen. Mindestens zwei Stunden vor und eine Stunde nach der Einnahme sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht. Eine zeitweilige Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein.

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

Vor Behandlungsbeginn sowie alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate und danach monatlich sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Vor Beginn der Behandlung und danach, wie klinisch angebracht, sind die Patienten im Hinblick auf Lipase- und Amylaseerhöhungen zu überwachen.

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

Bei einigen mit Ceritinib behandelten Patienten wurde eine QTc-Verlängerung beobachtet. Bei Patienten mit angeborenem „Long-QT-Syndrom“ sollte die Anwendung vermieden werden. Regelmäßige Kontrollen von EKG und Elektrolytstatus empfehlen sich bei Patienten mit vorbestehender Bradykardie oder QTc-Verlängerung, vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen und gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern. Eine Unterbrechung oder das Absetzen der Behandlung kann gemäß Fachinformation erforderlich sein.

Die gemeinsame Anwendung mit anderen Wirkstoffen, die bekanntlich Bradykardie verursachen, sollte vermieden werden. Herzfrequenz und Blutdruck sind regelmäßig zu kontrollieren. Bezüglich des Vorgehens bei Bradykardien ist die Fachinformation zu berücksichtigen.

Vor Behandlungsbeginn und regelmäßig danach, in Abhängigkeit von der klinischen Indikation, sollte der Nüchternblutzucker kontrolliert und gegebenenfalls eine antihyperglykämische Behandlung eingeleitet bzw. optimiert werden.

Bezüglich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen ist die Fachinformation zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Ceritinib wird bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen.

Ceritinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ceritinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Eine sichere Verhütungsmethode sollte bis mindestens drei Monate nach der Anwendung angewendet werden.

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Novartis Pharma. A phase III multicenter, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer: study CLDK378A2301; clinical study report. 2016.
4. Novartis Pharmaceuticals. LDK378 versus chemotherapy in previously untreated patients with ALK rearranged non-small cell lung cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.11.2016 [Zugriff: 22.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099>.
5. Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389(10072): 917-929.
6. Pfizer. A clinical trial testing the efficacy of crizotinib versus standard chemotherapy pemetrexed plus cisplatin or carboplatin in patients with ALK positive non squamous cancer of the lung (PROFILE 1014): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2017 [Zugriff: 22.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140>.
7. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2858-2865.
8. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2167-2177.
9. Lu S, Mok T, Lu Y, Zhou J, Shi Y, Sriuranpong V et al. Phase 3 study of first-line crizotinib vs pemetrexed-cisplatin/carboplatin (PCC) in East Asian patients (pts) with ALK+ advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016; 34(15 Suppl): abstr 9058.
10. Pfizer. A study of crizotinib versus chemotherapy in previously untreated ALK positive East Asian non-small cell lung cancer patients: Full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.06.2017 [Zugriff: 22.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001>.

11. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 247-255.
12. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2895-2902.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-183. 2017.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Beratungsanforderung 2016-B-183; Ceritinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. 2017.
15. Novartis Pharma. Zykadia 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 706-714.
17. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=6B50A93CEFB991938A1D9E36A1A86E6A.2_cid372?_blob=publicationFile.
18. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung* [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 19.04.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?_blob=publicationFile.
19. Merk J, Reinecke A, Schicke B. *Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland* [online]. 21.02.2014. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.

20. 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.
21. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. 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.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-59 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 378). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-59_Crizotinib-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
23. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2009; 68(2): 273-277.
24. Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S et al. Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. Eur J Cancer 2015; 51(Suppl 3): S641.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 25.01.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2016. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 16.06.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf.
28. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387(10026): 1415-1426.
29. Pfizer. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

30. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 02/2017.

Anhang A – Charakteristika der Studien ASCEND-4, PROFILE 1014 und PROFILE 1029**A.1 – Charakteristika der vom pU in den direkten Vergleich eingeschlossenen Studie**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASCEND-4	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte Erwachsene ALK-positiv, mit nicht plattenepitheliale NSCLC <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stadium IIIB, die nicht geeignet sind für eine multimodale Therapie oder ▪ Stadium IV 	Ceritinib (N = 189) Chemotherapie (N = 187) ^b davon: Cisplatin + Pemetrexed (N = 87) Carboplatin + Pemetrexed (N = 88)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Tumorprogression ^c , inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch durch Prüfarzt oder Patientinnen und Patienten, Tod Beobachtung: bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	134 Zentren in Australien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kolumbien, Libanon, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea; Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigtes Königreich 06/2013–laufend 1. Datenschnitt: 24.06.2016	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<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.</p> <p>b: 12 Patientinnen und Patienten erhielten keine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>c: Nach der Tumorprogression konnten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nach Einschätzung des Prüfarztes die Therapie mit der entsprechenden Studienmedikation weiter fortsetzen. Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm konnten bei Nachweis einer Tumorprogression auf die Behandlung mit Ceritinib wechseln (Cross-over).</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator	Vor- und Begleitmedikation
ASCEND-4	Ceritinib 750 mg/Tag, oral, mind. 1–2 Stunden nach einer Mahlzeit, Behandlung kontinuierlich Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt Dosisreduktion unter 300 mg tgl. nicht erlaubt	<p>initiale platinbasierte Kombinationschemotherapie nach Wahl des Prüfarztes für maximal 4 Zyklen jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² i. v. + Cisplatin 75 mg/m² i. v.</p> <p>oder</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² i. v. + Carboplatin, Dosierung zur Erlangung einer AUC 5–6 mg * min/ml i. v.</p> <p>daran anschließend Erhaltungstherapie^a mit Pemetrexed 500 mg/m² i. v. alle 21 Tage, Behandlung kontinuierlich</p> <p>Zusätzlich jeweils Prämedikation für Pemetrexed ab 7 Tage vor Randomisierung gemäß Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folsäure ▪ Vitamin B12 ▪ Kortikosteroide <p>Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß der Fachinformation erlaubt</p> <p>Wechsel zwischen Cisplatin und Carboplatin (sowie umgekehrt) bei Unverträglichkeit erlaubt</p>	<p>Erlaubte Vorbehandlung: adjuvante oder neoadjuvante Therapie, wenn das Rezidiv mehr als 12 Monate nach Therapieende auftrat</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zytotoxische Wirkstoffe ▪ monoklonale Antikörpertherapie ▪ andere ALK-Inhibitoren <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dexamethason, Prednison in stabiler Dosierung ▫ topische Anwendung, inhalative Sprays, Augentropfen oder lokale Injektionen (z. B. intraartikular) ▪ Bisphosphonate ▪ schwache CYP3A4/5 Inhibitoren oder Induktoren ▪ palliative Strahlentherapie^b zur Analgesie oder Verhinderung von pathologischen Frakturen ▪ chirurgische Eingriffe^b ▪ Antazida^c, H2-Antagonisten^c, Protonenpumpenhemmer <p>Verbotene Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische Therapien (z. B. Chemotherapie, Biologika) ▪ Warfarin, Kumarinderivate ▪ Antiepileptika ▪ starke Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4/5, CYP2C9 und CYP3A4/5 Substrate ▪ QT-Intervall verlängernde Wirkstoffe
<p>a: Patientinnen und Patienten ohne Tumorprogression nach 4 Zyklen der initialen platinbasierten Chemotherapie</p> <p>b: Ceritinib wurde ≥ 4 Tage vor der Strahlentherapie und ≥ 1 Tag vor dem chirurgischen Eingriff abgesetzt und fortgesetzt ≥ 3 Tage nach Beendigung der Strahlentherapie oder nach kleinen chirurgischen Eingriffen, und ≥ 2 Wochen nach großen Operationen.</p> <p>c: H2-Antagonisten wurden 10 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Dosis von Ceritinib verabreicht, Antazida 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Dosis von Ceritinib.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; AUC: Fläche unter der Kurve („area under the curve“); CYP: Cytochrom; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

A.2 – Charakteristika der vom pU für den indirekten Vergleich identifizierten Studien

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU identifizierten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ceritinib vs. Crizotinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Intervention						
ASCEND-4			siehe Tabelle 9 auf Seite 34			
Studien mit Vergleichstherapie						
PROFILE 1014	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte Erwachsene, ALK-positiv, mit NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Crizotinib (N = 172) ^b Chemotherapie (N = 171) ^b davon: Pemetrexed + Cisplatin (N = 91) Pemetrexed + Carboplatin (N = 78)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Tumorprogression, Tod, Sicherheitsbedenken oder Patientenwunsch. Beobachtung: bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	169 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hongkong, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Luxemburg, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 01/2011–11/2016	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
PROFILE 1029	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte Erwachsene, ALK-positiv, mit nicht plattenepitheliale NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Crizotinib (N = 104) Chemotherapie (N = 103) ^c davon: Cisplatin + Pemetrexed (N = 34) Carboplatin + Pemetrexed (N = 67)	Screening: k. A. Behandlung: bis Tumorprogression ^d , inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch durch Prüfarzt oder Patientinnen und Patienten, Tod Beobachtung: k. A.	35 Zentren in China, Hongkong, Malaysia, Taiwan, Thailand 09/2012–laufend	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU identifizierten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ceritinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

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.

b: Im Crizotinib-Arm wurde 1 Patient nicht behandelt und im Chemotherapiearm wurden 2 Patientinnen oder Patienten nicht behandelt.

c: 2 Patientinnen oder Patienten erhielten keine Dosis der Studienmedikation.

d: Nach der Tumorprogression konnten Patientinnen und Patienten im Crizotinib-Arm nach Einschätzung des Prüfarztes die Therapie mit Crizotinib weiter fortsetzen. Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm konnten bei Nachweis einer Tumorprogression auf die Behandlung mit Crizotinib wechseln (Cross-over).

ALK: anaplastische Lymphomkinase; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Ceritinib vs. Crizotinib

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit Intervention			
ASCEND-4	siehe Tabelle 10 auf Seite 35		
Studien mit Vergleichstherapie			
PROFILE 1014	ohne festgelegte maximale Behandlungsdauer: Crizotinib 250 mg oral 2-mal täglich	<p>platinbasierte Kombinationschemotherapie nach Wahl des Prüfarztes für maximal 6 Zyklen jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² i. v. + Cisplatin 75 mg/m² i. v.</p> <p>oder</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² i. v. + Carboplatin i. v., Dosierung zur Erlangung einer AUC von 5 oder 6mg * min/ml</p> <p>Zusätzlich jeweils Prämedikation für Pemetrexed gemäß Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folsäure ▪ Vitamin B12 ▪ Kortikosteroide 	<p>Erlaubte Vorbehandlung^a: adjuvante Chemotherapie für Stadien I – III oder kombinierte Chemo- / Radiotherapie der lokal fortgeschrittenen Erkrankung mussten innerhalb von 12 Monaten vor der dokumentierten Progression abgeschlossen gewesen sein</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung^a: systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium (IIIB oder IV)^b</p> <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiemetika, Antidiuretika und Analgetika sowie hämatopoetische Wachstumsfaktoren ▪ palliative Radiotherapie, falls vom Prüfarzt als notwendig erachtet <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A4 Inhibitoren oder Induktoren^c ▪ andere antineoplastische Therapie ▪ nicht steroidale Antiphlogistika^d
PROFILE 1029	Crizotinib 250 mg oral 2-mal täglich für 21 Tage	<p>platinbasierte Kombinationschemotherapie nach Wahl des Prüfarztes für maximal 6 Zyklen jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus:</p> <p>Pemetrexed (500 mg/m²) + Cisplatin (75 mg/m²) i. v.</p> <p>oder</p> <p>Pemetrexed (500 mg/m²) i. v. + Carboplatin Dosierung zur Erlangung einer AUC 5–6 mg * min/ml i. v.</p>	<p>Erlaubte Vorbehandlung: k. A.</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung ▪ Wirkstoffe direkt gegen ALK ▪ starke CYP3A Inhibitoren, Induktoren oder Substrate <p>Begleitbehandlung: k. A.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Ceritinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

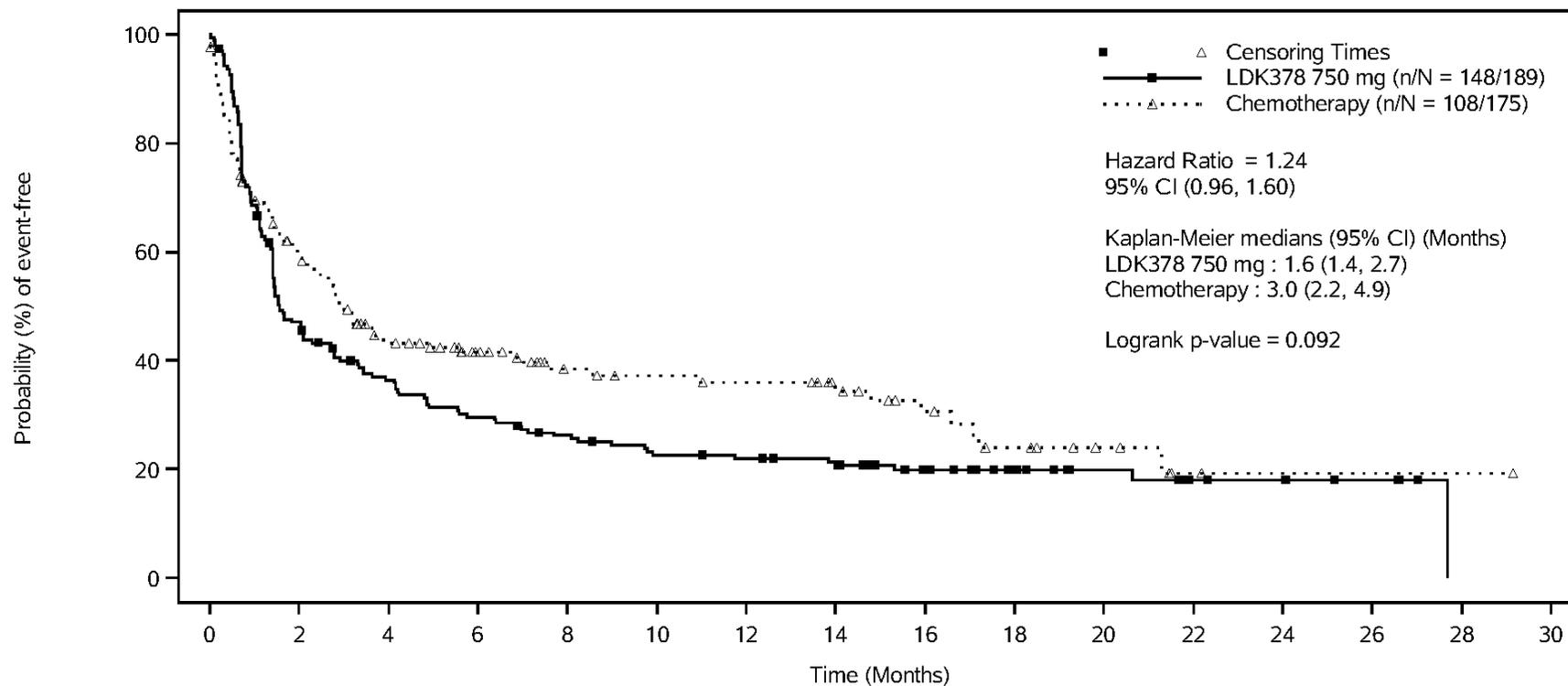
a: Vorbehandlung der fortgeschrittenen Erkrankung
b: 7,3 % der Patienten erhielten eine systemische Therapie, 92 % davon neoadjuvant oder adjuvant.
c: Die topische Anwendung von Amprenavir, Delavirdine, Diltiazem, Erythromycin, Miconazole und Verapamil war beginnend mit Amendment 5 erlaubt.
d: In den 5 Tagen vor der Randomisierung. Danach erlaubt für Patienten im Crizotinib-Arm und verboten bis 2 Tage nach der letzten Gabe von Pemetrexed im Kontrollarm.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; AUC: Fläche unter der Kurve („area under the curve“);
CYP: Cytochrom; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 13: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Ceritinib vs. Crizotinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ASCEND-4	
Morbidität	
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening, Zyklus^a 2, 3, danach alle 6 Wochen bis Monat 33, danach alle 9 Wochen bis zur Progression (nach BIRC), Rücknahme der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, Lost to Follow-up oder Tod ▪ bei Therapieabbruch während der Behandlungsphase ohne Progression (nach BIRC): weiterhin Nachbeobachtung bis Progression (nach BIRC), Rücknahme der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, Lost to Follow-up oder Tod
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening, Zyklus^a 2, 3, danach alle 6 Wochen bis Monat 33, danach alle 9 Wochen bis zur Progression (nach BIRC), Rücknahme der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, Lost to Follow-up oder Tod ▪ bei Therapieabbruch während der Behandlungsphase ohne Progression (nach BIRC): weiterhin Nachbeobachtung bis Progression (nach BIRC), Rücknahme der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, Lost to Follow-up oder Tod
PROFILE 1014	
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) EORTC QLQ-LC-13	<ul style="list-style-type: none"> ▪ während des 1. Therapiezyklus^a wöchentlich, danach 1-mal pro Zyklus^a bis zum Ende der Studienbehandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ während des 1. Therapiezyklus^a wöchentlich, danach 1-mal pro Zyklus^a bis zum Ende der Studienbehandlung
<p>a: Ein Zyklus dauerte 21 Tage.</p> <p>BIRC: Blinded Independent Review Committee; EORTC-QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EORTC-QLQ-C30; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; max.: maximal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus</p>	

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

B.1 – Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) der Studie ASCEND-4



	No. of patients still at risk															
Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
LDK378 750 mg	189	87	64	52	44	37	35	31	23	17	11	7	6	4	0	0
Chemotherapy	175	95	61	45	32	29	27	22	15	10	6	2	1	1	1	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

B.2 – Kaplan-Meier-Kurven für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) der Studie PROFILE 1014

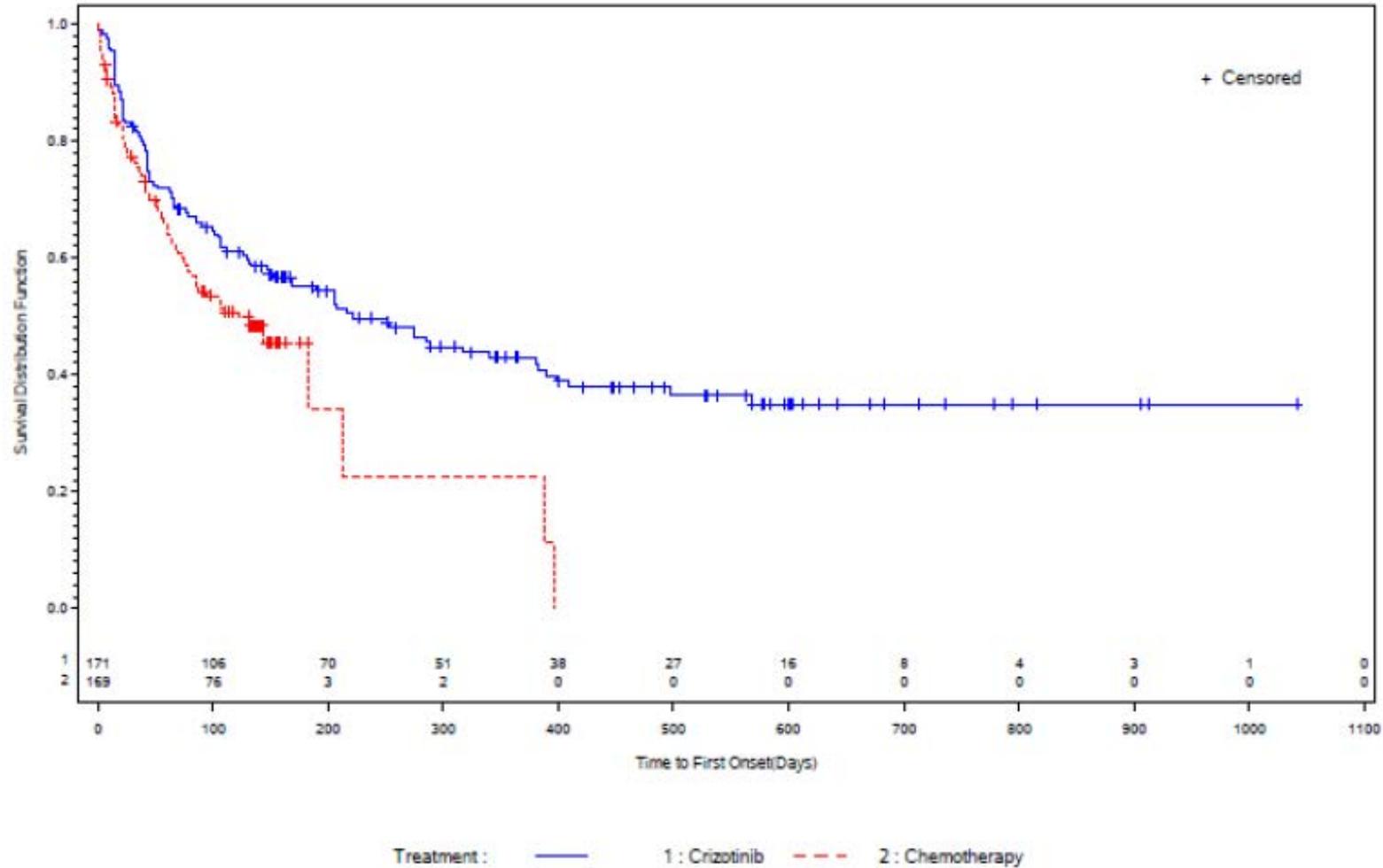


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) – RCT, direkter Vergleich: Crizotinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

B.3 – Häufige schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) in der Studie ASCEND-4

Tabelle 14: Häufige schwere UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ceritinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Gesamtpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ceritinib N = 189	Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie N = 175
ASCEND-4		
Gesamtrate schwere UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	148 (78,3)	108 (61,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (15,3)	16 (9,1)
Diarrhoe	10 (5,3)	2 (1,1)
Uebelkeit	5 (2,6)	9 (5,1)
Erbrechen	10 (5,3)	10 (5,7)
Untersuchungen	108 (57,1)	33 (18,9)
Alaninaminotransferase erhöht	58 (30,7)	5 (2,9)
Aspartataminotransferase erhöht	32 (16,9)	3 (1,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	54 (28,6)	3 (1,7)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	14 (7,4)	1 (0,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,1)	9 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (11,1)	15 (8,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (7,4)	22 (12,6)
Dyspnoe	4 (2,1)	11 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26 (13,8)	20 (11,4)
Hyperglykaemie	12 (6,3)	5 (2,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (7,9)	16 (9,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (3,2)	10 (5,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (3,2)	34 (19,4)
Anaemie	4 (2,1)	13 (7,4)
Neutropenie	1 (0,5)	19 (10,9)
Gefaesskrankungen	3 (1,6)	10 (5,7)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 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	Frage 7
Potenberg, Jochem	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?