Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ceritinib (Zykadia®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 27.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1.1 Administrative Informationen 6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 31

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens 6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) 11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 15
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie 18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) 28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet) 29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) 29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 30

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASBI	Average Symptom Burden Index
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIRC	Blinded Independent Review Committee
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC-QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
n. e.	nicht erreicht
NSCLC	Non-small cell lung cancer
P-gp	P-Glykoprotein
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RR	Risk Ratio
SOC	System Organ Class
VAS	Visuelle Analogskala

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Volker Stemmer
Position:	Team Lead Market Access Solid Tumors
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg
Telefon:	0911/27313150
Fax:	0911/27317150
E-Mail:	volker.stemmer@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ceritinib
Handelsname:	Zykadia®
ATC-Code:	L01XE28

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ceritinib ist ein selektiver Inhibitor der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK), die bei circa 2-7% der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) mutiert ist. Als Folge dessen kommt es zur konstitutiven Aktivierung der Kinase-Funktion des Proteins, was wiederum in der Dysregulation der nachgeschalteten onkogenen Signalwege und der unkontrollierten Expansion der Tumorzellen resultiert. Durch die selektive Inhibition von ALK wirkt Ceritinib gezielt der Überaktivierung der ALK-abhängigen Signaltransduktion entgegen und hemmt so spezifisch das Wachstum von Tumorzellen mit onkogenen ALK-Mutationen.

Mit Ausnahme von Crizotinib unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Ceritinib von dem aller anderen für die Indikation zugelassenen Medikamente. Während Ceritinib direkt, zielgerichtet und selektiv auf ALK-positive Tumorzellen wirkt, greifen diese entweder unspezifisch alle proliferierenden Zellen an (Chemotherapeutika) oder vermitteln ihre Wirkung indirekt über die Hemmung der Tumorangiogenese (Nintedanib, Ramucirumab) bzw. die gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion (Nivolumab, Pembrolizumab). Wie Ceritinib hemmt zwar auch Crizotinib die ALK, Ceritinib zeichnet sich aber durch eine höhere Affinität sowie eine verbesserte Selektivität aus. Da die Bindungseigenschaften von Ceritinib aufgrund der stärkeren Bindung an das ALK-Protein weniger anfällig gegenüber Resistenz-vermitteln-

den Mutationen sind, wirkt Ceritinib auch auf Crizotinib-resistente Tumoren. Demgemäß zeigt es selbst nach Versagen einer vorherigen Crizotinib-Therapie noch eine hohe klinische Wirksamkeit. Im Gegensatz zu Crizotinib und den meisten Chemotherapeutika überwindet Ceritinib außerdem die Blut-Hirn-Schranke.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	06.05.2015	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	– Für Patienten, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt: Pemetrexed oder Docetaxel – Für Patienten, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt: Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV fand am 26.09.2014 statt (Beratungsanforderung 2014-B-061). Entsprechend der Festlegung des G-BA wird für Patienten, für die eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt, Pemetrexed oder Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. „Oder“ wird dabei dahingehend interpretiert, dass der Vergleich entweder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber Docetaxel oder gegenüber beiden – z. B. im Rahmen einer Studie wahlweise zum Einsatz kommenden – Wirkstoffen erfolgen kann.

Aus Sicht des G-BA kommt eine Chemotherapie insbesondere für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0, 1 oder gegebenenfalls 2 in Betracht. Für Patienten, die

nicht für eine solche Therapie in Frage kommen (Patienten mit ECOG-Status 4, 3 oder gegebenenfalls 2), wird gemäß der Festlegung des G-BA Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Da sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber BSC implizit aus dem Zusatznutzen gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel ergibt, wird der Nachweis des Zusatznutzens lediglich für Patienten, für die eine Chemotherapie in Betracht kommt, geführt. So ist weder anzunehmen, dass Ceritinib bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keine Wirksamkeit zeigt, noch ist davon auszugehen, dass mit einer rein unterstützenden Behandlung in dieser Population ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen ist als bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, bei denen die deutliche Unterlegenheit von BSC gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel in verschiedenen Studien belegt wurde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ASCEND-5, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel, bei Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC evaluiert wurden. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten erfolgte die Auswertung patientenberichteter Zielgrößen und unerwünschter Ereignisse mittels Time-to-Event-Analysen. Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 1-9):

Für das **Gesamtüberleben** zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (HR = 1,00 [0,67-1,49]; p = 0,496). Allerdings waren zum Zeitpunkt der Auswertung bereits 64,7% der Chemotherapie-Patienten auf die Ceritinib-Therapie gewechselt, weshalb von einer relevanten Verzerrung zuungunsten von Ceritinib auszugehen ist.

Das **progressionsfreie Überleben**, der primäre Studienendpunkt, konnte signifikant von im Median 1,6 Monaten unter der Kontrolle auf 5,4 Monate unter Ceritinib verlängert werden (HR = 0,49 [0,36-0,67]; p < 0,001).

Die **Gesamtansprechrate** und die **Krankheitskontrollrate** waren mit 39,1% (vs. 6,9%) und 76,5% (vs. 36,2%) im Ceritinib-Arm ebenfalls signifikant höher als im Kontrollarm (jeweils p < 0,0001). Die **intrakranielle Gesamtansprechrate** und die **intrakranielle Krankheitskontrollrate** betrugen 10,6% bzw. 71,2% unter Ceritinib, aber nur 3,0% bzw. 52,2% unter der Chemotherapie (p = 0,0802 bzw. p = 0,0244).

Die **Krankheitssymptomatik** wurde mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 und LCSS erfasst. Auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung konnte für Fatigue, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Husten, Schmerzen, Haarausfall, Mundschmerzen, periphere

Neuropathie und Schluckbeschwerden sowie für den Average Symptom Burden Index des LCSS ein signifikanter Vorteil von Ceritinib nachgewiesen werden. Dagegen ergab sich für keines der untersuchten Symptome ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib.

Auch für den **Gesundheitszustand** gemessen über die visuelle Analogskala des EQ-5D konnte die mediane Zeit bis zur Verschlechterung signifikant von 4,4 Monaten im Kontrollarm auf 19,7 Monate im Ceritinib-Arm verlängert werden (HR = 0,28 [0,16-0,48]; p < 0,001).

Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie des LCSS erhoben. Eine Verschlechterung der Lebensqualität trat dabei unter Ceritinib über alle Bereiche hinweg später ein als unter der Chemotherapie. Ein signifikanter Vorteil von Ceritinib ergab sich für drei der fünf Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion) sowie für alle drei zur Messung der Lebensqualität vorgesehenen Fragen des LCSS (allgemeine Lebensqualität, symptombedingtes Leiden, Aktivitätsbeeinträchtigung).

Die Auswertung der **Verträglichkeit** belegt einen geringeren Schaden von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie. So zeigte sich für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein signifikanter Vorteil von Ceritinib. Nur für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurde ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib beobachtet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Stufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dabei begründet sich der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit wie folgt (Tabelle 1-9):

In der Kategorie **„Mortalität“** zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ceritinib und der Kontrolle. Aufgrund des hohen Anteils der Patienten, die im Kontrollarm nach der Progression Ceritinib erhielten, stellt das in der Studie geschätzte Gesamtüberleben jedoch keinen validen Schätzer für die Überlebenszeit unter der Chemotherapie dar. Tatsächlich liegt das mediane Gesamtüberleben unter Ceritinib in ASCEND-5 trotz der Tatsache, dass alle Patienten mindestens zwei Vorbehandlungen erhalten hatten, mit 18,1 Monaten deutlich über der in der Literatur berichteten Überlebenszeit von Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC unter Docetaxel oder Pemetrexed, das selbst in der zweiten Therapielinie

mit lediglich 5,5 bis 10,3 Monaten angegeben wird. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ aufgrund des in der Studie erlaubten Cross-overs **formell als nicht belegt** einzustufen ist, lassen die Ergebnisse damit auf eine im vorliegenden Anwendungsgebiet **bislang nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebenszeit** unter Ceritinib schließen.

In der Dimension **„Morbidität“** wird unter Ceritinib eine langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens, eine andauernde Symptomkontrolle sowie ein spürbar längerer Erhalt des Gesundheitszustandes erreicht. Die Krankheitssymptome und die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes stellen eine für die Patienten bedeutende Krankheitslast dar. Wie auch der G-BA feststellt, handelt es sich insbesondere bei Husten, Atemnot und Schmerz um für die Patienten bedeutsame Symptome. Mit der Verzögerung der Progression und der Verbesserung von Symptomatik und Gesundheitszustand kommt es somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Von hohem klinischen Nutzen ist zudem die gute intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib, da so nicht nur die durch Hirnmetastasen bedingte Symptomatik gelindert, sondern auch die Notwendigkeit zur Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden kann, die häufig mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert ist. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib.

Die Erfassung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** mit Hilfe validierter Fragebögen ergab zudem, dass Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie einen deutlich längeren Erhalt der Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile von Ceritinib in der Dimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter Ceritinib. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit auch in der Kategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, ist Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie außerdem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise gravierenden Nebenwirkungen assoziiert. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die nahezu vollständige Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ unter Ceritinib. Darüber hinaus zeigten sich für drei weitere Systemorganklassen Vorteile, aber nur für eine Systemorganklasse ein Nachteil von Ceritinib. Für die Gesamteinschätzung ist neben der größeren Zahl der statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Ceritinib insbesondere die höhere Ergebnissicherheit für diese Operationali-

sierungen und – für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – der höhere Schweregrad der untersuchten Ereignisse sowie die Größe des beobachteten Effekts maßgeblich. Zusammenfassend wird unter Ceritinib somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen erreicht. Gemäß der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit“ ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib abzuleiten.

In der **Gesamtschau** verbleiben also fast ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine bedeutsame Vermeidung schwerer und anderer Nebenwirkungen. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Ceritinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): 18,1 vs. 20,1 HR: 1,00 [0,67 – 1,49] p = 0,496	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben†	Median (Monate): 5,4 vs. 1,6 HR: 0,49 [0,36 – 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Tumoransprechen† Gesamtansprechrate Krankheitskontrollrate Zeit bis zum ersten Ansprechen Dauer des Ansprechens	 39,1% vs. 6,9% RR: 5,67 [2,80 – 11,50] p < 0,0001 76,5% vs. 36,2% RR: 2,11 [1,63 – 2,75] p < 0,0001 Median (Wochen): 6,7 vs. 7,4 Median (Monate): 6,9 vs. 8,3 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Intrakranielles Tumoransprechen Intrakranielle Gesamtansprechrate‡ Intrakranielle Krankheitskontrollrate Dauer des intrakraniellen Ansprechens	 10,6% vs. 3,0% RR: 3,55 [0,77 – 16,48] p = 0,0802 71,2% vs. 52,2% RR: 1,36 [1,03 – 1,80] p = 0,0244 Median (Monate): 8,3 vs. n. e. Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Fatigue	Median (Monate): 14,2 vs. 1,7 HR: 0,38 [0,24 – 0,59] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median (Monate): 22,1 vs. 8,3 HR: 0,26 [0,13 – 0,51] p < 0,001	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schmerzen	Median (Monate): 15,3 vs. 6,9 HR: 0,48 [0,28 – 0,83] p = 0,008	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. 9,7 HR: 0,49 [0,26 – 0,93] p = 0,026	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. 13,8 HR: 0,82 [0,46 – 1,47] p = 0,499	
Übelkeit/Erbrechen	Median (Monate): 21,3 vs. 5,8 HR: 0,63 [0,36 – 1,09] p = 0,096	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. 13,8 HR: 0,72 [0,35 – 1,48] p = 0,364	
Diarrhö	Median (Monate): 11,2 vs. n. e. HR: 1,84 [0,98 – 3,45] p = 0,055	
	Wahrscheinlichkeit: hoch§	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Dyspnoe	Median (Monate): 15,3 vs. 5,6 HR: 0,29 [0,17 – 0,49] p < 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Husten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,30 [0,14 – 0,66] p = 0,002	
Bluthusten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,35 [0,04 – 2,79] p = 0,306	
Schmerzen (Brust)	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,41 [0,19 – 0,89] p = 0,019	
Schmerzen (Arm/Schulter)	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,32 [0,15 – 0,69] p = 0,003	
Schmerzen (andere)	Median (Monate): n. e. vs. 6,9 HR: 0,30 [0,17 – 0,52] p < 0,001	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Haarausfall	Median (Monate): n. e. vs. 1,0 HR: 0,06 [0,03 – 0,13] p < 0,001	
Mundschmerzen	Median (Monate): n. e. vs. 9,7 HR: 0,20 [0,09 – 0,45] p < 0,001	
Periphere Neuropathie	Median (Monate): n. e. vs. 8,3 HR: 0,19 [0,10 – 0,37] p < 0,001	
Schluckbeschwerden	Median (Monate): n. e. vs. 12,5 HR: 0,25 [0,11 – 0,55] p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch§	
Krankheitssymptomatik (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Fatigue	Median (Monate): 15,3 vs. 4,4 HR: 0,45 [0,27 – 0,74] p = 0,001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Dyspnoe	Median (Monate): 20,1 vs. 8,5 HR: 0,34 [0,19 – 0,61] p < 0,001	
Husten	Median (Monate): n. e. vs. 8,6 HR: 0,21 [0,10 – 0,44] p < 0,001	
Bluthusten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,46 [0,12 – 1,69] p = 0,231	
Schmerzen	Median (Monate): n. e. vs. 8,6 HR: 0,38 [0,21 – 0,69] p < 0,001	
Appetitverlust	Median (Monate): 18,3 vs. 6,9 HR: 0,55 [0,32 – 0,94] p = 0,029	
ASBI	Median (Monate): 21,3 vs. 8,6 HR: 0,40 [0,21 – 0,75] p = 0,004	
	Wahrscheinlichkeit: hoch§	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung$		
VAS Score	Median (Monate): 19,7 vs. 4,4 HR: 0,28 [0,16 – 0,48] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung$		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): 16,7 vs. n. e. HR: 0,76 [0,42 – 1,37] p = 0,360	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Körperliche Funktion	Median (Monate): n. e. vs. 4,4 HR: 0,25 [0,14 – 0,44] p < 0,001	
Rollenfunktion	Median (Monate): 14,2 vs. 3,3 HR: 0,34 [0,21 – 0,56] p < 0,001	
Emotionale Funktion	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,48 [0,22 – 1,03] p = 0,056	
Kognitive Funktion	Median (Monate): 15,3 vs. 8,6 HR: 0,60 [0,34 – 1,07] p = 0,078	
Soziale Funktion	Median (Monate): 15,2 vs. 4,4 HR: 0,37 [0,23 – 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Symptombedingtes Leiden	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,23 – 0,88] p = 0,017	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Aktivitätsbeeinträchtigung	Median (Monate): 18,0 vs. 6,9 HR: 0,46 [0,27 – 0,77] p = 0,003	
Allgemeine Lebensqualität	Median (Monate): 15,2 vs. 4,4 HR: 0,43 [0,27 – 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch§	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 2,1 vs. 1,1 HR: 0,79 [0,57 – 1,08] p = 0,133	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 11,9 vs. 10,1 HR: 0,69 [0,43 – 1,08] p = 0,104	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,41 – 1,94] p = 0,763	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median (Monate): 2,3 vs. 0,9 HR: 0,59 [0,41 – 0,83] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Herzerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,48 [0,64 – 3,42] p = 0,355	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Leber- und Gallenerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,35 – 4,26] p = 0,756	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	Median (Monate): 11,3 vs. 4,9 HR: 0,46 [0,29 – 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): n. e. vs. 12,0 HR: 0,67 [0,42 – 1,07] p = 0,090	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median (Monate): 19,1 vs. 2,1 HR: 0,42 [0,28 – 0,62] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,1 vs. 1,5 HR: 3,00 [2,17 – 4,14] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ceritinib vs. Chemotherapie** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,03 [0,00 – 0,20] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

† gezeigt sind die Ergebnisse der Evaluation durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee (BIRC)

‡ Im Gegensatz zur intrakraniellen Krankheitskontrollrate sind die Ergebnisse zur intrakraniellen Gesamtansprechrate aufgrund der hohen Zahl der Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn nur von eingeschränkter Aussagekraft, da diese Patienten lediglich bei Erreichen eines vollständigen Ansprechens als Responder für diesen Endpunkt gezählt werden können (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Bei Patienten mit messbaren Hirnläsionen zu Studienbeginn betrug die intrakranielle Gesamtansprechrate 26,1% unter Ceritinib im Vergleich zu 4,3% unter der Chemotherapie.

** eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Krankheitssymptomatik und der Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität stehen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.1)

$ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

£ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ceritinib-Arm weniger Ereignisse auftraten (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.1)

Abkürzungen: ASBI, Average Symptom Burden Index; BIRC, Blinded Independent Review Committee; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale; n. e., nicht erreicht; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, visuelle Analogskala

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Lungenkarzinom ist ein vom respiratorischen Epithel ausgehender bösartiger Tumor der Lunge. Die Prognose ist nach wie vor außerordentlich schlecht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom liegt das mediane Gesamtüberleben unter der Standardchemotherapie bei lediglich 8 bis 12 Monaten. Zugleich ist die Erkrankung in diesem Stadium mit einer ausgeprägten Tumorsymptomatik sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert.

Bei rund 85% aller Lungenkrebsfälle handelt es sich um ein NSCLC, 2-7% der NSCLC weisen Genumlagerungen auf, die das ALK-Gen involvieren und zur Expression onkogener ALK-Fusionsproteine führen. Ceritinib blockiert gezielt die Aktivität der ALK-Proteinkinase und hemmt so spezifisch Proliferation und Überleben ALK-positiver Tumorzellen. Ceritinib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt sind (Zielpopulation).

Analog zur Definition des G-BA bei der Nutzenbewertung von Crizotinib wird davon ausgegangen, dass sich Patienten der Zielpopulation in einem nicht mehr mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV befinden. Gemäß der Feststellung des G-BA bei der ersten Nutzenbewertung von Ceritinib wird außerdem davon ausgegangen, dass die Patienten bereits Crizotinib sowie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Die Crizotinib-Therapie kann dabei – gemäß der Zulassungsindikation von Crizotinib sowie den aktuellen Leitlinienempfehlungen – entweder in der ersten Therapielinie oder in der zweiten Therapielinie nach der Platin-basierten Chemotherapie erfolgt sein.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz der Fortschritte in den letzten Jahren ist die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC noch immer sehr schlecht. Eine Heilung ist im Allgemeinen nicht mehr zu erwarten. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität so lange wie möglich zu erhalten.

Durch die Einführung von Crizotinib hat die Therapie des ALK-positiven NSCLC zwar eine deutliche Verbesserung erfahren, allerdings erleiden die meisten Patienten innerhalb von 12 Monaten erneut einen Progress. Nach dem Versagen von Crizotinib sind die Therapieoptionen limitiert, eine anhaltende Kontrolle tumorbedingter Beschwerden wird durch die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten nicht erreicht. Eine große Herausforderung stellt zudem die Therapie von Hirnmetastasen dar, die – vermutlich bedingt durch die geringe Liquorpenetration des Medikaments – insbesondere bei Progress unter Crizotinib bei vielen Patienten diagnostiziert werden. Auch viele Chemotherapeutika wie Docetaxel oder Pemetrexed erreichen aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nur geringe intrakranielle Konzentrationen.

Mit Ceritinib steht Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die auch nach Versagen von Crizotinib hohe Remissionsraten, eine effiziente Symptomkontrolle sowie eine lang anhaltende Stabilisierung der Lebensqualität bewirkt. Darüber hinaus erreicht Ceritinib therapeutisch relevante Konzentrationen im Liquor, was sich in der guten intrakraniellen Wirksamkeit widerspiegelt. Ceritinib wird somit einen bedeutenden Beitrag dazu leisten, den therapeutischen Bedarf dieser schweren Erkrankung zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	95 – 568

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	beträchtlich	77 – 460
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt	beträchtlich	18 – 108

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**		
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	62.674,70 € - 62.690,74 €*	5.954.096,18 € - 35.608.338,43 €*

* Preis ab 15. Oktober 2016
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
5.954.096,18 € - 35.608.338,43 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	62.674,70 € - 62.690,74 €[*]	5.954.096,18 € - 35.608.338,43 €[*]

[*] Preis ab 15. Oktober 2016
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC, Non-small cell lung cancer

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
5.954.096,18 € - 35.608.338,43 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population / Patientengruppe**	**Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro**	**Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro**
Kodie-rung[a]	**Kurzbezeichnung**				
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Pemetrexed	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	73.488,87 € - 74.089,64 €	5.658.642,99 € - 34.081.234,40 €
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	Docetaxel	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel in Frage kommt	26.090,91 € - 26.585,83 €	2.009.000,07 € - 12.229.481,80 €
A	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC	BSC	Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Pemetrexed oder Docetaxel nicht in Frage kommt	82.125,00 €	1.478.250,00 € - 8.869.500,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; BSC, Best Supportive Care; NSCLC, Non-small cell lung cancer

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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 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 und danach monatlich sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten sind vor Beginn der Behandlung und danach, wie klinisch angebracht, hinsichtlich Lipase- und Amylaseerhöhungen zu überwachen.

Die 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 sowie der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern. Bei Patienten mit QTc-Verlängerung, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen einer schwerwiegenden Arrhythmie ist die Behandlung mit

Ceritinib zu unterbrechen oder abzusetzen. 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 Beginn der Behandlung und regelmäßig danach sollte der Nüchternblutzucker kontrolliert und gegebenenfalls eine antihyperglykämische Behandlung eingeleitet bzw. optimiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit starken CYP3A/P-gp Induktoren senkt die Plasmakonzentration von Ceritinib.

Ceritinib inhibiert CYP3A und CYP2C9. Die gleichzeitige Anwendung von Ceritinib mit Substraten von CYP3A und CYP2C9 mit enger therapeutischer Breite sollte vermieden werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2A6 und CYP2E1 Substraten sind die Patienten auf Nebenwirkungen zu überwachen.

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.

Außerdem ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten.