

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: 18.07.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Ceritinib vs. Chemotherapie.....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
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

Keine Eintragungen.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASBI	Average Symptom Burden Index
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIRC	Blinded Independent Review Committee
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
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
PFS	Progression-free survival
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
VerfO	Verfahrensordnung
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

In einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 9. Februar 2017 sowie in der dazugehörigen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (Beratungsanforderung 2016-B-183):

- Crizotinib
oder
- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel
oder
- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

Nach der Einreichung des Dossiers am 20. Juni 2017 zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO hat der G-BA Novartis in einem Schreiben vom 21. Juni 2017 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse informiert. Als neue zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib bestimmt.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 20. März 2017 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, beinhaltet jedoch auch die Prüfung eines indirekten Vergleichs mit der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib und ist daher auch zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib geeignet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Kinasefunktion 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 (Angiogenese-Hemmer). Wie Ceritinib hemmt zwar auch Crizotinib die ALK-Proteinkinase, 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-vermittelnden Mutationen sind, kann Ceritinib auch nach Versagen einer vorange-

gangenen Crizotinib-Behandlung eingesetzt werden. Im Gegensatz zu Crizotinib und den meisten Chemotherapeutika überwindet Ceritinib außerdem die Blut-Hirn-Schranke, was sich in der guten Wirksamkeit des Medikaments auf Hirnmetastasen widerspiegelt.

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 als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).	23.06.2017	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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Zykadia wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	06.05.2015

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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> – Crizotinib <i>oder</i> – Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> – Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie) <i>oder</i> – Carboplatin in Kombination mit Nab-Paclitaxel <i>oder</i> – Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat der G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV wie in Tabelle 1-7 dargestellt festgelegt.

Grundlage der Bewertung ist die Studie ASCEND-4, in der Ceritinib gemäß der vom G-BA bestimmten zVT mit der Chemotherapie aus Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed verglichen wird. Carboplatin ist nicht zur Therapie des NSCLC zugelassen, aufgrund der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen aber verordnungsfähig. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-Nebenwirkungen gemäß den in der AM-RL exemplarisch genannten Komorbiditäten waren nicht grundsätzlich aus der Studie ausgeschlossen. Tatsächlich waren mit Carboplatin behandelte Patienten älter und wiesen einen höheren ECOG-Status auf, was auf eine vermehrte Präsenz von Komorbiditäten hinweist. Darüber hinaus entspricht der Anteil der Carboplatin-Patienten in ASCEND-4 der Häufigkeit des Carboplatin-Einsatzes bei der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland. Im Versorgungsalltag ist der Einsatz von Carboplatin heute zudem nicht mehr auf Patienten beschränkt, die nicht für Cisplatin in Frage kommen. Ursache hierfür ist der veränderte Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber dem Zeitpunkt des Beschlusses über den Off-Label-Einsatz von Carboplatin, die inzwischen die Äquieffektivität der beiden Chemotherapeutika belegen. Zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die Wahl des Platin-Derivats beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Bewertung herangezogen werden können.

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 Studie ASCEND-4, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC untersucht 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 ein Trend zu einer verlängerten Überlebenszeit unter Ceritinib (HR = 0,73 [0,50-1,08]; p = 0,056). Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da zum Zeitpunkt der Auswertung 42,8% der Chemotherapie-Patienten auf die Ceritinib-Therapie gewechselt waren, weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib auszugehen ist.

Das **progressionsfreie Überleben**, der primäre Studienendpunkt, konnte signifikant von im Median 8,1 Monaten unter der Kontrolle auf 16,6 Monate unter Ceritinib verlängert werden (HR = 0,55 [0,42-0,73]; p < 0,001).

Auch **Gesamtansprechrates** und **Krankheitskontrollrates** waren mit 72,5% (vs. 26,7%) und 84,7% (vs. 73,8%) im Ceritinib-Arm signifikant höher als im Kontrollarm (p < 0,0001 bzw. p = 0,0094). Die **intrakranielle Gesamtansprechrates** betrug 41,0% unter Ceritinib, aber nur 18,3% unter der zVT (p = 0,0064). Die intrakranielle Krankheitskontrollrate war zwischen den Gruppen vergleichbar (78,7% vs. 80,0%; p = 0,8586).

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, Appetitverlust, Dyspnoe, Husten, Bluthusten und Schmerzen, sowie für Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden ein signifikanter Vorteil von Ceritinib nachgewiesen werden. Dagegen wurde lediglich für Diarrhö ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib beobachtet.

Für den **Gesundheitszustand** gemessen über die visuelle Analogskala des EQ-5D ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Allerdings trat eine Verschlechterung unter Ceritinib später ein als unter der Kontrolle (HR = 0,74 [0,48-1,14]; p = 0,164).

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, kognitive Funktion) sowie für die LCSS-Skalen „Aktivitätsbeeinträchtigung“ und „allgemeine Lebensqualität“.

Die Auswertung der **Verträglichkeit** belegt einen geringeren Schaden von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie. So zeigte sich für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sowie für die Systemorganklassen (SOC) „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“, „Gefäßerkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ ein signifikanter Vorteil von Ceritinib. Nur für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergab sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	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 Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-4. 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 zVT wie folgt (Tabelle 1-9):

In der Kategorie „**Mortalität**“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ceritinib und der Kontrolle (HR = 0,73 [0,50-1,08]; p = 0,056). Dabei ist der hohe Anteil der Patienten zu berücksichtigen, die im Kontrollarm der Studie Ceritinib erhielten. Umso bemerkenswerter ist das Ergebnis, das trotz der möglicherweise deutlichen Unterschätzung des mortalitäts-senkenden Effekts von Ceritinib eine klare Tendenz zu einem verringerten Mortalitätsrisiko unter Ceritinib zeigt. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ **formell als nicht belegt** eingestuft werden muss, lassen die vorliegenden Ergebnisse damit auf eine im vorliegenden Anwendungsgebiet **bislang nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebenszeit** unter Ceritinib schließen.

In der Dimension „**Morbidität**“ wird unter der Ceritinib-Therapie eine langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens sowie eine andauernde Kontrolle der belastenden Symptome erreicht. Die Krankheitssymptome und die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik 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 sowie der Verbesserung der Symptomatik 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 die Notwendigkeit zur Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung vermieden werden kann, die oft 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** 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 Morbiditätspunkten 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. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich gegenüber der zVT somit auch in der Kategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ceritinib.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, ist Ceritinib gegenüber der zVT zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise gravierenden Nebenwirkungen assoziiert. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der Vorteil von Ceritinib in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, die überwiegend den CTCAE-Grad 3/4 aufwiesen und deshalb als schwere unerwünschte Ereignisse einzuordnen sind, sowie die nahezu vollständige Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Darüber hinaus zeigten sich für drei weitere SOC Vorteile, aber nur für eine SOC ein Nachteil von Ceritinib. Für die Gesamteinschätzung ist neben der größeren Zahl der signifikanten Unterschiede zugunsten von Ceritinib insbesondere die höhere Ergebnis-sicherheit für diese Operationalisierungen und – für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – der höhere Schweregrad der Ereignisse sowie die Größe des beobachteten Effekts maßgeblich. Zusammenfassend wird unter Ceritinib somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen

erreicht. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit“ ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abzuleiten.

In der **Gesamtschau** verbleiben also fast ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die 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 Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Zudem wurde die **Möglichkeit eines indirekten Vergleichs mit Crizotinib** untersucht. Die in der systematischen Recherche identifizierten Studien ASCEND-4 (Ceritinib-Seite) sowie PROFILE 1014 und PROFILE 1029 (Crizotinib-Seite) erlauben potenziell die Durchführung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator der Platin-basierten Chemotherapie. Allerdings können die Studien nicht als hinreichend ähnlich angesehen werden, weshalb von der Durchführung eines indirekten Vergleichs abgesehen wurde. Ausschlaggebend für diese Einschätzung ist die fehlende Vergleichbarkeit des Brückenkomparators. Somit sind keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib auf Basis eines indirekten Vergleichs möglich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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): n. e. vs. 26,2 HR: 0,73 [0,50 – 1,08] p = 0,056	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben[†]	Median (Monate): 16,6 vs. 8,1 HR: 0,55 [0,42 – 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen[†]		Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesamtansprechrates	72,5% vs. 26,7% RR: 2,7 [2,1 – 3,5] p < 0,0001	
Krankheitskontrollrate	84,7% vs. 73,8% RR: 1,1 [1,0 – 1,3] p = 0,0094	
Zeit bis zum ersten Ansprechen	Median (Wochen): 6,1 vs. 13,4	
Dauer des Ansprechens	Median (Monate): 23,9 vs. 11,1 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Intrakranielles Tumoransprechen		Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Intrakranielle Gesamtansprechrates	41,0% vs. 18,3% RR: 2,2 [1,2 – 4,1] p = 0,0064	
Intrakranielle Krankheitskontrollrate	78,7% vs. 80,0% RR: 1,0 [0,8 – 1,2] p = 0,8586	
Dauer des intrakraniellen Ansprechens	Median (Monate): 16,6 vs. 18,4 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[‡]		
Fatigue	Median: 24,9 vs. 13,9 Monate HR: 0,52 [0,36 – 0,76] p < 0,001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe	Median: 32,2 vs. 21,7 Monate HR: 0,60 [0,35 – 1,01] p = 0,053	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerzen	Median: n. e. vs. 17,0 Monate HR: 0,41 [0,27 – 0,64] p < 0,001	
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,56 [0,31 – 1,00] p = 0,047	
Appetitverlust	Median: n. e. vs. 20,8 Monate HR: 0,46 [0,30 – 0,72] p < 0,001	
Übelkeit/Erbrechen	Median: 27,4 vs. n. e. Monate HR: 0,68 [0,46 – 1,03] p = 0,063	
Obstipation	Median: 27,4 vs. n. e. Monate HR: 0,72 [0,40 – 1,29] p = 0,273	
Diarrhö	Median: 19,5 vs. n. e. Monate HR: 3,36 [1,95 – 5,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung[‡]		
Dyspnoe	Median: 26,0 vs. 23,0 Monate HR: 0,59 [0,39 – 0,90] p = 0,013	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Husten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,32 [0,17 – 0,62] p < 0,001	
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,45 [0,10 – 2,05] p = 0,292	
Schmerzen (Brust)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,35 [0,19 – 0,65] p < 0,001	
Schmerzen (Arm/Schulter)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,71 [0,40 – 1,26] p = 0,243	
Schmerzen (andere)	Median: 27,4 vs. 26,1 Monate HR: 0,45 [0,27 – 0,76] p = 0,002	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Haarausfall</p> <p>Mundschmerzen</p> <p>Periphere Neuropathie</p> <p>Schluckbeschwerden</p>	<p>Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,18 – 0,52] p < 0,001</p> <p>Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,28 [0,13 – 0,59] p < 0,001</p> <p>Median: 26,5 vs. 17,9 Monate HR: 0,32 [0,20 – 0,51] p < 0,001</p> <p>Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,24 [0,11 – 0,52] p < 0,001</p> <p>Wahrscheinlichkeit: hoch **</p>	
Krankheitssymptomatik (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung[‡]		
<p>Fatigue</p> <p>Dyspnoe</p> <p>Husten</p> <p>Bluthusten</p> <p>Schmerzen</p> <p>Appetitverlust</p> <p>ASBI</p>	<p>Median: n. e. vs. 16,6 Monate HR: 0,51 [0,34 – 0,76] p < 0,001</p> <p>Median: n. e. vs. 21,9 Monate HR: 0,56 [0,35 – 0,89] p = 0,013</p> <p>Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,37 [0,20 – 0,67] p < 0,001</p> <p>Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,24 [0,06 – 0,96] p = 0,030</p> <p>Median: n. e. vs. 21,7 Monate HR: 0,45 [0,27 – 0,75] p = 0,002</p> <p>Median: n. e. vs. 20,8 Monate HR: 0,60 [0,40 – 0,90] p = 0,012</p> <p>Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,60 [0,35 – 1,02] p = 0,058</p> <p>Wahrscheinlichkeit: hoch **</p>	<p>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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: n. e. vs. 19,4 Monate HR: 0,74 [0,48 – 1,14] p = 0,164 Wahrscheinlichkeit: hoch**	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median: 24,0 vs. 19,1 Monate HR: 0,83 [0,55 – 1,28] p = 0,405	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Körperliche Funktion	Median: 26,5 vs. 19,1 Monate HR: 0,48 [0,31 – 0,74] p < 0,001	
Rollenfunktion	Median: 26,0 vs. 15,2 Monate HR: 0,45 [0,31 – 0,66] p < 0,001	
Emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,76 [0,46 – 1,25] p = 0,276	
Kognitive Funktion	Median: 25,2 vs. 19,4 Monate HR: 0,66 [0,45 – 0,99] p = 0,041	
Soziale Funktion	Median: 23,6 vs. 22,1 Monate HR: 0,78 [0,53 – 1,16] p = 0,221 Wahrscheinlichkeit: hoch**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS) – Zeit bis zur Verschlechterung[‡]		
Symptombedingtes Leiden	Median: 26,5 vs. 19,4 Monate HR: 0,66 [0,43 – 1,01] p = 0,055	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Aktivitätsbeeinträchtigung	Median: n. e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,31 – 0,71] p < 0,001	
Allgemeine Lebensqualität	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,59 [0,40 – 0,89] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: hoch**	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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): 1,6 vs. 3,0 HR: 1,24 [0,96 – 1,60] p = 0,092	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 27,7 vs. n. e. HR: 0,86 [0,61 – 1,22] p = 0,413	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,47 [0,26 – 0,84] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch [§]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median (Monate): 2,8 vs. 1,4 HR: 0,78 [0,61 – 1,01] p = 0,054	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,10 [0,60 – 2,02] p = 0,746	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Leber- und Gallenerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,21 [0,71 – 6,89] p = 0,160	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	Median (Monate): 20,5 vs. 13,8 HR: 0,88 [0,63 – 1,23] p = 0,451	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen	Median (Monate): 33,2 vs. n. e. HR: 0,41 [0,23 – 0,74] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: hoch [§]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,14 – 0,71] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: hoch [§]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,93 [0,45 – 1,93] p = 0,856	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ceritinib vs. Chemotherapie Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): 20,4 vs. n. e. HR: 1,06 [0,74 – 1,52] p = 0,765	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median (Monate): 10,3 vs. 5,8 HR: 0,75 [0,57 – 1,00] p = 0,052	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gefäßerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,20 – 0,68] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch [§]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,1 vs. 0,5 HR: 2,13 [1,68 – 2,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,13 [0,05 – 0,31] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch [§]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen [†] gezeigt sind die Ergebnisse der Evaluation durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee (BIRC) [‡] 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</p>		

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. Über 30% der Patienten versterben noch im Jahr der Diagnose. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung. In den fortgeschrittenen Stadien IIIB und IV liegt das mediane Gesamtüberleben unter der Standardchemotherapie bei lediglich 8 bis 12 Monaten, nach 5 Jahren sind nur noch 4% der Patienten mit Fernmetastasen am Leben. 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 nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), 2-7% der Patienten mit NSCLC weisen Genumlagerungen auf, die das Gen für die Anaplastische Lymphomkinase (ALK) 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.

Gemäß Zulassungsindikation umfasst das Anwendungsgebiet für die vorliegende Nutzenbewertung erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die bislang noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben. Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festhält, wird für die Zielpopulation von Ceritinib davon ausgegangen, dass sich die Patienten in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV befinden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 der betroffenen Patienten noch immer schlecht. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, Symptome zu lindern und die Lebensqualität möglichst lange zu erhalten.

Therapiestandard in der ersten Linie war bislang eine Platin-basierte Chemotherapie, unter der jedoch lediglich Ansprechraten von 15-35% sowie ein medianes PFS von 4 bis 7 Monaten erreicht werden. Auch eine Kontrolle tumorbedingter Beschwerden wird nur in sehr begrenztem Umfang bewirkt. Mit der Einführung von Crizotinib hat die Therapie des ALK-positiven NSCLC zwar eine deutliche Verbesserung erfahren, allerdings ist das mediane PFS auf 7,7 Monate nach Chemotherapie-Vorbehandlung bzw. 10,9 Monate in der Erstlinientherapie beschränkt. Eine weitere Herausforderung stellt die Therapie von Hirnmetastasen dar. Viele Chemotherapeutika und auch Crizotinib verfügen jedoch nur über eine geringe Liquorgängigkeit, eine effiziente Kontrolle von Hirnmetastasen wird nicht erreicht.

Mit Ceritinib steht Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die sowohl bei Crizotinib-vorbehandelten als auch bei Crizotinib-naiven Patienten hohe Remissionsraten, eine effiziente Symptomkontrolle sowie eine lang anhaltende Stabilisierung der Lebensqualität bewirkt. In der Erstlinientherapie liegt das mediane PFS bei über 16 Monaten. Zudem 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	430 – 850

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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	beträchtlich	430 – 850

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	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	62.556,19 € – 62.578,15 €	26.899.160,27 € – 53.191.424,67 €

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
26.899.160,27 € – 53.191.424,67 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	62.556,19 € – 62.578,15 €	26.899.160,27 € – 53.191.424,67 €
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
26.899.160,27 € – 53.191.424,67 €

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	74.541,83 € – 74.563,79 €	32.052.988,33 € – 63.379.224,33 €
		Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	16.465,99 € – 18.637,37 €	7.080.375,70 € – 15.841.764,50 €
		Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	21.984,36 € – 23.416,92 €	9.453.274,80 € – 19.904.382,00 €
		Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	32.380,37 € – 33.345,09 €	13.923.559,10 € – 28.343.326,50 €
		Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	29.480,17 € – 30.444,89 €	12.676.473,10 € – 25.878.156,50 €
		Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	80.386,25 € – 81.456,82 €	34.566.087,50 € – 69.238.297,00 €
		Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	18.139,43 € – 20.307,85 €	7.799.954,90 € – 17.261.672,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	23.915,01 € – 24.876,77 €	10.283.454,30 € – 21.145.254,50 €
		Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	34.311,02 € – 35.272,78 €	14.753.738,60 € – 29.981.863,00 €
		Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	31.153,61 € – 32.115,37 €	13.396.052,30 € – 27.298.064,50 €
		Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	82.316,90 € – 83.384,51 €	35.396.267,00 € – 70.876.833,50 €
		Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie	54.378,69 € – 55.930,23 €	23.382.836,70 € – 47.540.695,50 €
		Gemcitabin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	14.604,49 € – 15.085,37 €	6.279.930,70 € – 12.822.564,50 €
		Vinorelbin-Monotherapie	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinientherapie mit ECOG-PS 2	13.553,44 € – 15.879,80 €	5.827.979,20 € – 13.497.830,00 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: ALK, Anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NSCLC, Non-small cell lung cancer</p>					

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 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-Inter-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vall 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.