

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ceritinib (Zykadia<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.06.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best-Supportive-Care
CYP	Cytochrom P450
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
MET	Hepatocyte growth factor receptor
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

**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.

## 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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Ceritinib
<b>Handelsname:</b>	Zykadia®
<b>ATC-Code:</b>	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 wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Ceritinib ist ein oraler, hochspezifischer und hochpotenter ALK-Inhibitor der zweiten Generation. Über die Ceritinib-vermittelte ALK-Inhibition werden die ALK-abhängige Signaltransduktion und das Tumorwachstum gehemmt. Sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Studien konnten unter Ceritinib ein deutlicher Rückgang des Tumolvolumens sowie vereinzelt komplette Remissionen erreicht werden. Die ALK-Inhibition unter Ceritinib ist etwa 20-fach stärker als die durch Crizotinib, dem ersten zugelassenen ALK-Inhibitor. Bedeutsam ist die starke antiproliferative Aktivität insbesondere bei Crizotinib-resistenten Tumorzellen.

Für Patienten mit Crizotinib-Resistenz, standen bisher nur unspezifisch wirkende Chemotherapeutika zur Verfügung: der Mitose-Hemmstoff Docetaxel sowie das Folsäure-Analogon Pemetrexed. Ceritinib ist damit die erste und einzige zielgerichtete Therapie für Patienten mit Crizotinib-resistentem ALK-positiven NSCLC.



### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zykadia <sup>®</sup> wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des vorbehandelten, fortgeschrittenen, Anaplastische Lymphomkinase (ALK) positiven, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden	6. Mai 2015	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

*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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Crizotinib-vorbehandeltes, fortgeschrittenes ALK-positives NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommt: Docetaxel oder Pemetrexed</li> <li>• Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommt: Best Supportive Care</li> </ul>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Die in Tabelle 1-7 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt (Vorgangsnummer 2014-B-061). Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden. Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC, bei denen nach einer Platin-basierter Chemotherapie und anschließender Behandlung mit Crizotinib eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed. „Oder“ wird in diesem Zusammenhang entsprechend den Festlegungen des G-BA bei der Nutzenbewertung von Crizotinib so interpretiert, dass der Vergleich entweder gegenüber Docetaxel oder gegenüber Pemetrexed oder gegenüber beiden – z.B. im Rahmen

einer Studie wahlweise zum Einsatz kommenden Wirkstoffe – stattfinden kann. Das Anwendungsgebiet umfasst auch Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht infrage kommt. Die Behandlung dieser Patienten erfolgt patientenindividuell und dient der Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care). Die Auswahl der Patienten ist laut G-BA im Dossier zu begründen. Entsprechend aktuellen Leitlinienempfehlungen wird im Dossier davon ausgegangen, dass Patienten im normalen und eingeschränkten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0,1 bzw. 2) für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Betracht kommen. Bei schlechterem Allgemeinzustand (ab ECOG-PS 3) wird BSC als Standard-Therapie angesehen.

## 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)*

Ceritinib erhielt eine bedingte Zulassung von der EMA, da es bereits vor Abschluss der vollständigen klinischen Prüfung hinreichende Erkenntnisse für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gab. Damit kann Ceritinib als effektive Therapieoption den betroffenen Patienten schnellstmöglich zur Verfügung stehen. Dies bedeutet jedoch für die vorliegende Bewertung, dass zum Zeitpunkt der Ausfertigung dieses Dossiers noch keine Ergebnisse aus RCT zur Verfügung stehen konnten. Die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten mit ALK-positivem, Crizotinib-vorbehandeltem, fortgeschrittenem NSCLC beruht daher auf den einarmigen Studien X2101 und A2201 und einem historischen Vergleich, in den Daten aus dem Vergleichsarm der PROFILE 1007 Studie (Crizotinib versus Docetaxel/Pemetrexed) und weiteren retrospektiven Untersuchungen eingingen. Aufgrund einer limitierten Evidenzlage mussten Daten zur Vergleichstherapie für Crizotinib-naive Patienten einbezogen werden. Dies führt zu einer systematischen Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib, da Crizotinib-naive Patienten ein weniger progredientes Erkrankungsstadium und damit eine bessere Prognose aufweisen als Crizotinib-vorbehandelte Patienten.

Die objektive Ansprechrates ORR unter Therapie mit Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten lag insgesamt bei 48,2%. Es konnten sieben komplette Remissionen erreicht werden. Die ORR unter zweckmäßiger Vergleichstherapie lag bei 38,3% (gepoolte Daten aus retrospektiven Studien, RR=1,3) bzw. 20% in der PROFILE 1007 Studie (RR=2,4). Die Krankheits-Kontrollrate (DCR) lag in der Gesamtpopulation bei 77,1% (A2201) gegenüber 72,3% in den retrospektiven Studien und 55,7% in der PROFILE 1007 Studie. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) lag bei 8,25 Monaten (X2101) und 9,7 Monaten (A2201). Die Zeit bis zum Ansprechen auf Therapie (TTR) lag bei 6,1 Wochen (X2101) und je 1,8 Monaten (A2201).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die intrakranielle Ansprechrate (OIRR) von Ceritinib, lag in Studie X2101 und A2201 bei 40% bzw. 35%.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten bei 6,93 Monaten (X2101) und 5,7 Monaten (A2201). Unter Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed lag das mediane PFS bei 3 Monaten.

In Studie X2101 lag das mediane Gesamtüberleben bei 16,7 Monaten und in Studie A2201 bei 14 Monaten. Demgegenüber stehen 5,4 Monate unter systemischer Therapie (Follow-up Untersuchung von Patienten der PROFILE 1001 und 1005 Studien).

Unter Ceritinib zeigte sich eine Verbesserung der spezifischen Krankheitssymptomatik (gemessen mittels LCSS und EORTC-QLQ-LC13) im Studienverlauf. Etwa ein Drittel der Crizotinib-vorbehandelten Patienten zeigten eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome Husten (36,8%, n=46), Brustschmerz (32,0; n=40) und Schmerzen in anderen Körperteilen (41,5%; n=51) gegenüber Studienbeginn. Es konnte für Crizotinib-vorbehandelte Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie für die Symptome Brustschmerz, Hämoptyse, Dyspnoe, wunde Mund und periphere Neuropathie gezeigt werden.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte, dass Ceritinib zu einer signifikanten Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus/ allgemeine Lebensqualität gegenüber Chemotherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201) führt (-0,00 versus -5,43; p=0,0218).

Die Analyse des ECOG-Performance-Status im Studienverlauf zeigte, dass mehr als die Hälfte der Patienten (51,4%) im Studienverlauf einen besten ECOG-PS von 0 (Anteil der Patienten mit ECOG-PS 0 zu Studienbeginn: 30,0%) erreichten.

Die Verträglichkeit von Ceritinib ist vergleichsweise gut. Auftretende UE lassen sich gut kontrollieren. Behandlungsbedingte Therapieabbrüche sind unter Ceritinib seltener als unter zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten weist Tabelle 4 A aus.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 4 A Zusammenfassung des historischen Vergleichs (Effektivität).

	Crizotinib-vorbehandelte Patienten			Crizotinib-naive Patienten		
Studie	X2101	A2201	Weitere Studien	X2101	A2203	PROFILE 1007/weitere Studien
Intervention	Ceritinib	Ceritinib	VI**	Ceritinib	Ceritinib	VI***
<i>Ansprechen auf Therapie</i>						
ORR	56,4%	38,6%	75% <sup>(7)</sup>	72,3%	63,7%	20% 38,3% <sup>*(9, 10)</sup>
Anzahl CR	3	4	1 <sup>(7)</sup>	1	0	0
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>						
Medianes PFS; Monate [95%-KI] oder (Spannweite)	6,93 [5,55; 8,67]	5,7 [5,3; 7,4]	3 (0,5-13) <sup>(7)</sup>	18,40 [11,10, NA]	11,1 [9,3, NA]	3,0 9,2 <sup>(9)</sup> 4,4 [2,1;9,0] <sup>(11)</sup> 4,0 [2,2;5,8] <sup>(10)</sup>
PFS-Rate bei 12 Monaten (%); [95%-KI]	27,2 [19,8;35,1]	30,9 [22,8;39,4]	-	62,3 [50,0;72,4]	40,3 [19,7;60,2]	-
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>						
Medianes OS, Monate [95%-KI]	16,72	14,0	5,4 <sup>(8)</sup>	noch nicht erreicht	noch nicht erreicht	22,8
OS-Rate bei 12 Monaten (%); [95%-KI]	67,2 [58,9;74,1]	54,9 [38,5;68,6]	23,9 [13,3;36,1] <sup>(8)</sup>	83,0 [72,4;89,8]	81,5 [64,8;90,8]	72
<i>Lungenkrebs-spezifische und behandlungsbedingte Symptome - EORTC QLQ-LC-13 (mittlere Abweichungen zu Studienbeginn, negative Werte zeigen eine Verbesserung an)</i>						
Husten†	-	-4,56	-	-	-16,12	-5,23
Brustschmerz†‡	-	-5,88	-	-	-11,04	1,60
Dyspnoe†‡	-	-3,42	-	-	-6,05	5,01
Hämoptyse†‡	-	-1,16	-	-	-2,28	2,25
Schulter-/Armschmerz†	-	-1,71	-	-	-8,56	1,58
Periphere Neuropathie†‡	-	-1,80	-	-	-0,35	9,19
Alopezie†	-	0,32	-	-	-9,18	4,27
Schmerzen (andere Körperteile) †	-	-2,79	-	-	-8,71	0,55
Dysphagie†	-	0,95	-	-	-3,90	3,20
Wunder Mund†‡	-	2,77	-	-	0,74	6,85
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allgemeine Symptome – EORTC QLQ-C30 (mittlere Abweichungen zu Studienbeginn)</i>						
Globalbeurteilungen und Funktionsskalen (Positive Werte zeigen eine Verbesserung an.)						
Globaler Gesundheitsstatus / gesundheitsbezogene Lebensqualität †‡	-	-0,00	-	-	2,19	-5,43
Körperliche Funktion† ‡	-	-1,26	-	-	4,56	-5,76
Rollenfunktion†	-	-3,97	-	-	0,04	-6,83
Emotionale Funktion	-	-0,57	-	-	3,79	1,80
Kognitive Funktion	-	-2,83	-	-	-0,06	-3,61
Soziale Funktion	-	-5,49	-	-	0,88	-2,45
Symptomskalen (Negative Werte der Symptome zeigen eine Verbesserung an.)						
Fatigue†‡	-	-0,61	-	-	-0,62	4,73
Übelkeit und Erbrechen	-	15,53	-	-	11,25	1,38
Schmerzen†‡	-	-3,17	-	-	-8,37	2,70
Dyspnoe †‡	-	-3,25	-	-	-10,48	2,22

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schlaflosigkeit†	-	-1,68	-	-	-10,53	1,57
Appetitverlust	-	4,54	-	-	-1,75	-0,07
Verstopfung†	-	1,71	-	-	-5,50	1,50
Diarrhoe	-	28,53	-	-	26,41	-1,39
Finanzielle Schwierigkeiten	-	-0,53	-	-	-3,26	-3,74

Weitere Studien umfassen alle weiteren Vergleichsstudien, die Quellenangabe verweist auf die Referenzliste in Abschnitt 4.7 und sind ergänzend am Tabellenende ausgewiesen. Details sind auch den Angaben unter dem jeweiligen Endpunkt zu entnehmen.

\* gepoolte Daten

\*\* Vergleichstherapien bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten bezogen auf den untersuchten Endpunkt:

- PFS: Pemetrexed
- medianes OS: systemische Therapie, nicht näher spezifiziert
- 12-Monats-Gesamtüberlebensrate: systemische Chemotherapie oder BSC

\*\*\*Vergleichstherapie bei Crizotinib-naiven Patienten außerhalb der PROFILE 1007 Studie ist ausschließlich Pemetrexed.

† signifikanter Vorteil für Ceritinib gegenüber Chemotherapie bei Crizotinib-naiven Patienten

‡ signifikanter Vorteil für Ceritinib gegenüber Chemotherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten

ORR: Objektive Ansprechrare; KI: Konfidenzintervall, VI: Vergleichsintervention

Quellen: (4) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(25):2385-94. (7) Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, et al. Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2013;14(6):636-43. (8) Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(2):415-22. (9) Lee JO, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim S, Jeon YK, et al. Anaplastic lymphoma kinase translocation: a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(9):1474-80. (10) Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung cancer*. 2013;79(1):40-5.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

*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*



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Europäische Kommission hat Ceritinib eine "bedingte Zulassung" („*Conditional Marketing Authorization*“) erteilt. Die bedingte Zulassung wurde erteilt, um den Patienten mit dieser lebensbedrohlichen Erkrankung das Arzneimittel noch vor Abschluss der vollständigen klinischen Prüfung schnellstmöglich zur Verfügung zu stellen. Der Zusatznutzen von Ceritinib begründet sich auf der Basis der in diesem Dossier dargestellten Studiendaten. Ergänzend soll darauf verwiesen werden, dass ein Zusatznutzen von Ceritinib auch durch die Erteilung einer bedingten Zulassung vorgegeben ist, da die Erteilung einer bedingten Zulassung gemäß Art. 4 Abs. 1 lit. c) i.V.m. Abs. 2 VO (EG) Nr. 507/2006 voraussetzt, dass „*kein zufriedenstellendes Mittel zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung in der Gemeinschaft zugelassen ist oder, selbst wenn dies der Fall ist, das betreffende Arzneimittel einen bedeutenden therapeutischen Nutzen für die von dieser Erkrankung betroffenen Patienten mit sich bringt*“. Die in der Erteilung der bedingten Zulassung enthaltene Entscheidung der europäischen Zulassungsbehörde, dass gegenüber anderen zugelassenen Arzneitherapien „ein bedeutender therapeutischer Nutzen“ besteht, bindet die Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV und ist daher unmittelbar zu berücksichtigen.

Die Nutzenbewertung von Ceritinib beruht auf den beiden einarmigen Studien X2101 und A2201 und einem historischen Vergleich, in dem die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed oder Docetaxel untersucht wurden. Die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Ceritinib ist aufgrund der guten Studienqualität, sowie der Validität der herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Aus methodischen Gründen beinhaltet der historische Vergleich eine systematische Unterschätzung der Wirksamkeit von Ceritinib.

Unter Behandlung mit Ceritinib zeigte sich eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** (mittels LCSS und EORTC-QLQ-LC13) im Studienverlauf. Trotz der beschriebenen potentiellen Verzerrung zu Ungunsten von Ceritinib konnte in Studie A2201 (Crizotinib-vorbehandelte Patienten) ein statistisch signifikanter Vorteil von Ceritinib gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie (bei Crizotinib-naiven Patienten) für die LC13-Symptome Brustschmerz, Hämoptyse, Dyspnoe, Wunder Mund und periphere Neuropathie gezeigt werden. Weiterhin verbesserten sich unter Therapie mit Ceritinib signifikant die C30-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe gegenüber Chemotherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201).

Die Ergebnisse der Gegenüberstellung der Ergebnisse von Studie A2203 und des Chemotherapie-Arms der PROFILE 1007 Studie bestätigen die Aussagen zur Krankheitssymptomatik für Crizotinib-vorbehandelte Patienten und verstärken die Aussagekraft, da sich gleichgerichtete Effekte in beiden Studien zeigen, deren Effektgröße bei nicht-vorbehandelten Patienten (A2203) tendenziell größer ist als bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten (A2201).

Zugleich ging der therapeutische Effekt von Ceritinib mit einer **nachhaltigen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** und des ECOG-Performance-Status einher.

Unter Therapie mit Ceritinib kommt es zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Der globale Gesundheitsstatus/ gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb im Studienverlauf A2201 unter Ceritinib stabil während es unter Chemotherapie in PROFILE 1007 zu einer signifikanten Verschlechterung kam (-0,00 versus -5,43;  $p=0,0218$ ). Auch die hohe intrakranielle Ansprechrate (OIRR) von Ceritinib weist auf eine spürbare Linderung der Erkrankung und Abschwächung schwerwiegender Symptome hin, da Hirnmetastasen mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie Beeinflussung der Sensorik und Motorik verbunden sind.

In Studie X2101 lag das mediane Gesamtüberleben bei 16,7 Monaten und in Studie A2201 bei 14 Monaten für Crizotinib-vorbehandelte Patienten. Demgegenüber stehen 5,4 Monate bei Patienten, die im Rahmen der PROFILE 1001 und 1005 Studien nach Crizotinib eine Progression entwickelten und nachfolgend mit patientenindividuell optimierter systemischer Therapie behandelt wurden. Auch die Ergebnisse zum Ansprechen auf Therapie (ORR) weisen darauf hin, dass unter Therapie mit Ceritinib bessere Behandlungseffekte erzielt werden können als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed, da das Ansprechen auf Therapie mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist. Insgesamt lag die ORR unter Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten bei 48,2% (146 von 303 Patienten mit CR oder PR) gegenüber 20% unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in der PROFILE 1007 Studie (RR=2,4). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten höher als unter Docetaxel oder Pemetrexed. Die durchgeführte Subgruppenanalyse für Ceritinib zeigte, dass ein längeres PFS bei Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung signifikant mit einem reduzierten Risiko für Tod assoziiert ist (HR: 0,472;  $p<0.001$ ). Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben und der damit assoziierten Endpunkte ORR und PFS kann von einer **mindestens moderaten Verlängerung der Lebensdauer** von Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem NSCLC ausgegangen werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Unter Ceritinib konnten sieben komplette Remissionen bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten erreicht werden. Gemäß der Bewertungspraxis des G-BA „handelt es sich damit um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine spürbare Besserung der Erkrankung (Endpunkt „Ansprechen auf Therapie“, komplette Remission) erzielt wird.

Bei der Bewertung der UE unter Ceritinib gegenüber dem Chemotherapie-Arm der PROFILE 1007 Studie sind zwei Aspekte, die zu einer systematischen Unterschätzung der Nebenwirkungen von Pemetrexed und Docetaxel versus Ceritinib führen zu berücksichtigen: (1) Die kürzere Expositionsdauer bei Pemetrexed und Docetaxel versus Ceritinib (3 Monate versus 8 Monate). (2) Die Dokumentation von potentiell relevanten Nebenwirkungen außerhalb der PROFILE 1007 Studie. Unter Therapie mit Ceritinib kann das typische Nebenwirkungsspektrum eines ALK-Inhibitors erwartet werden. Insbesondere treten gastrointestinale Beschwerden und eine Erhöhung der Leberenzyme auf. Meist war eine zusätzliche therapeutische Maßnahme, eine Dosisreduktion oder kurzzeitige Unterbrechung von Ceritinib ausreichend um die UE zu kontrollieren. Therapieabbrüche sind unter Ceritinib seltener als unter zweckmäßiger Vergleichstherapie. Dies kann als Indikator für eine vergleichsweise **gute Verträglichkeit** von Ceritinib gewertet werden.

Der Zusatznutzen von Ceritinib ergibt sich gegenüber Docetaxel und Pemetrexed somit aus der Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung, einer spürbaren Linderung der Erkrankung und einer mindestens moderaten Verlängerung der Überlebensdauer bei guter Verträglichkeit. Gegenüber BSC wird davon ausgegangen, dass sich der Zusatznutzen von Ceritinib implizit aus der Überlegenheit von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, da ein Vorteil der Chemotherapie gegenüber BSC bereits wissenschaftlich akzeptiert ist.

Der Zusatznutzen von Ceritinib ergibt sich auch durch die Erteilung einer bedingten Zulassung, da diese voraussetzt, dass „...das betreffende Arzneimittel einen bedeutenden therapeutischen Nutzen für die von dieser Erkrankung betroffenen Patienten mit sich bringt“.

Insbesondere unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des Fehlens effektiver Therapieoptionen für Crizotinib-vorbehandelte Patienten ist das Ausmaß des **Zusatznutzens von Ceritinib** damit als **beträchtlich** und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als **hoch** einzustufen.

## 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 maligner Tumor der Lunge. Es ist mit einem Anteil von 25% die häufigste Krebstodesursache bei Männern und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Frauen (14%) in Deutschland. Die niedrige 5-Jahres-Überlebensrate von 21% bei Frauen und 16% bei Männern zeigt, dass das Lungenkarzinom zu den prognostisch ungünstigen Tumoren zählt. Bei rund 85% aller Lungenkrebsfälle handelt es sich um das NSCLC. Ein ALK-positives Karzinom liegt bei ca. 2 – 7% der NSCLC-Patienten vor. Diese Patientenpopulation zeichnet sich durch ein jüngeres Alter und einen höheren Anteil an Nicht- oder Wenigrauchern aus.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB und IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Therapie. Die Behandlung dieser Patienten erfolgt palliativ. Erstlinientherapie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0, 1 und 2) ist meist eine platinbasierte Kombinationschemotherapie. Für Patienten mit ECOG-PS 2 wird eher die Kombination mit Carboplatin als Cisplatin empfohlen, oder eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum. Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-PS 3 oder 4) gilt BSC als Standard. Bei Krankheitsprogression ist die Durchführung einer Zweitlinienchemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder einer zielgerichteten Therapie mit Crizotinib angezeigt. Es ist davon auszugehen, dass Crizotinib aufgrund überlegener Wirksamkeit die Chemotherapie als Standard der Zweitlinientherapie ablöst. Die Zielpopulation von Ceritinib umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, ALK positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Das Lungenkarzinom ist eine Erkrankung, die innerhalb kurzer Zeit zum Tod führt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz vorhandener Therapieoptionen nur bei 16% für Männer und bei 21% für Frauen. Rund 30% der Patienten versterben noch im Jahr der Diagnose.

Eine Verbesserung hat die Therapie des ALK-positiven NSCLCs durch Crizotinib erfahren. Die spezifische ALK-Inhibition ist der Chemotherapie überlegen. Mit Crizotinib wurden Ansprechraten von 60% und eine progressionsfreies Überleben (PFS) von 8 bis 10 Monaten erreicht. Trotz Ansprechen auf Crizotinib erleiden die meisten Patienten innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv. Die verbleibenden Optionen waren bisher nur die Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed und BSC. Deren Wirksamkeit ist gering: für Pemetrexed wird ein PFS von 3,0 - 4,5 Monaten berichtet und für jedwede systemische Therapie ein Gesamtüberleben von 5,4 Monaten.

Eine weitere große Herausforderung ist die Therapie von Hirnmetastasen. Rund 50% aller NSCLC-Patienten entwickeln im Verlauf der Therapie ZNS-Metastasen. Mit einem Überleben von rund 7 Monaten nach Diagnose haben diese Patienten eine äußerst schlechte Prognose. Für Pemetrexed und Docetaxel wurde gezeigt, dass bei klinisch wirksamen Konzentrationen im Blut nur eine geringe intrakranielle Konzentration erreicht werden kann. Nennenswerte intrakranielle Ansprechraten werden für Pemetrexed nur in Kombination mit platinhaltigen Substanzen und teilweise auch Radiotherapie berichtet.

Ceritinib ist beim Crizotinib-resistenten ALK-positiven NSCLC und auch bei Hirnmetastasen wirksam. Wie in Abschnitt 1.5 gezeigt, ist Ceritinib den bisherigen Optionen sowohl extra- und intrakraniell überlegen. Ceritinib wird somit entscheidend dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf dieser schweren Erkrankung zu decken.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	118 - 554

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen	Beträchtlich	95 - 448
A	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen	Beträchtlich	22 - 106

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	103.990,62 € - 104.012,34 €	12.270.893,16 € - 57.622.836,36 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-11.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
12.270.893,16 € - 57.622.836,36 €

*Geben Sie in Tabelle 1-13 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	103.990,62 € - 104.012,34 €	12.270.893,16 € - 57.622.836,36 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
12.270.893,16 € - 57.622.836,36 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	Pemetrexed/Docetaxel	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommen.	52.340,26 € - 52.819,14 €	4.972.324,70 € - 23.662.974,72 €
A	Crizotinib-vorbehandeltes ALK-positives NSCLC	Best Supportive Care	Mit Crizotinib vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen.	82.125 €	1.806.750 € - 8.705.250 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 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.

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verlängerung auf >500 ms sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis das QTc Intervall auf den Ausgangswert oder auf einen Wert unter 481 ms zurückgegangen ist. Danach kann die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion geboten.

Patienten mit einer Leberfunktionsstörung können erhöhte Plasmaspiegel von Ceritinib aufweisen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten.