

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. Oktober 2015

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V

Ceritinib

Vorgangsnummer 2015-07-01-D-171

IQWiG Bericht Nr. 329, veröffentlicht am 29. September 2015

1. Zusammenfassung
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Ceritinib (Zykadia®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 3. 2. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 3. Remissionsraten
 4. 3. 3. 1. Alle Manifestationen
 4. 3. 3. 2. ZNS Metastasen
 4. 3. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 5. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 4. 5. Patientenzahlen
 4. 6. Ausmaß des Zusatznutzens
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Ceritinib ist die zweite Nutzenbewertung eines onkologischen Arzneimittels für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und Nachweis eines *ALK* Rearrangements. Ceritinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nach Vorbehandlung

mit Crizotinib. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Best Supportive Care festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens sowohl für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, als auch für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass für beide Patientengruppen ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Ceritinib ist ein wirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einem *ALK* Rearrangement. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht nicht vollständig der klinischen Realität. Für Chemotherapie-naive Patienten wird nach Crizotinib eine platinhaltige Kombinationstherapie, und keine Monotherapie empfohlen.
- Die Rate kompletter und partieller Remissionen ist mit 48,2% hoch. Für eine Zweitlinientherapie sind das progressionsfreie Überleben mit 5,7-6,9 Monaten und die Gesamtüberlebenszeit mit 14,0-16,7 Monaten lang.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 treten bei etwa der Hälfte der Patienten auf. Sie bedürfen der Intervention und/oder der engmaschigen Laborkontrolle. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war mit 6% niedrig.
- Ceritinib wurde aufgrund der Daten von zwei einarmigen Studien als „conditional approval“ von der EMA zugelassen. Die zu erwartenden Patientenzahlen liegen zwischen 100 und 500 pro Jahr in Deutschland, d. h. im Bereich von seltenen Erkrankungen.

Die bislang publizierten Daten von Ceritinib zur Ansprechrate und zum Überleben liegen oberhalb der Ergebnisse zur Chemotherapie in der Zweit- und Drittlinientherapie bei Patienten mit *ALK*-positivem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens ist im Rahmen dieser frühen Nutzenbewertung nicht möglich.

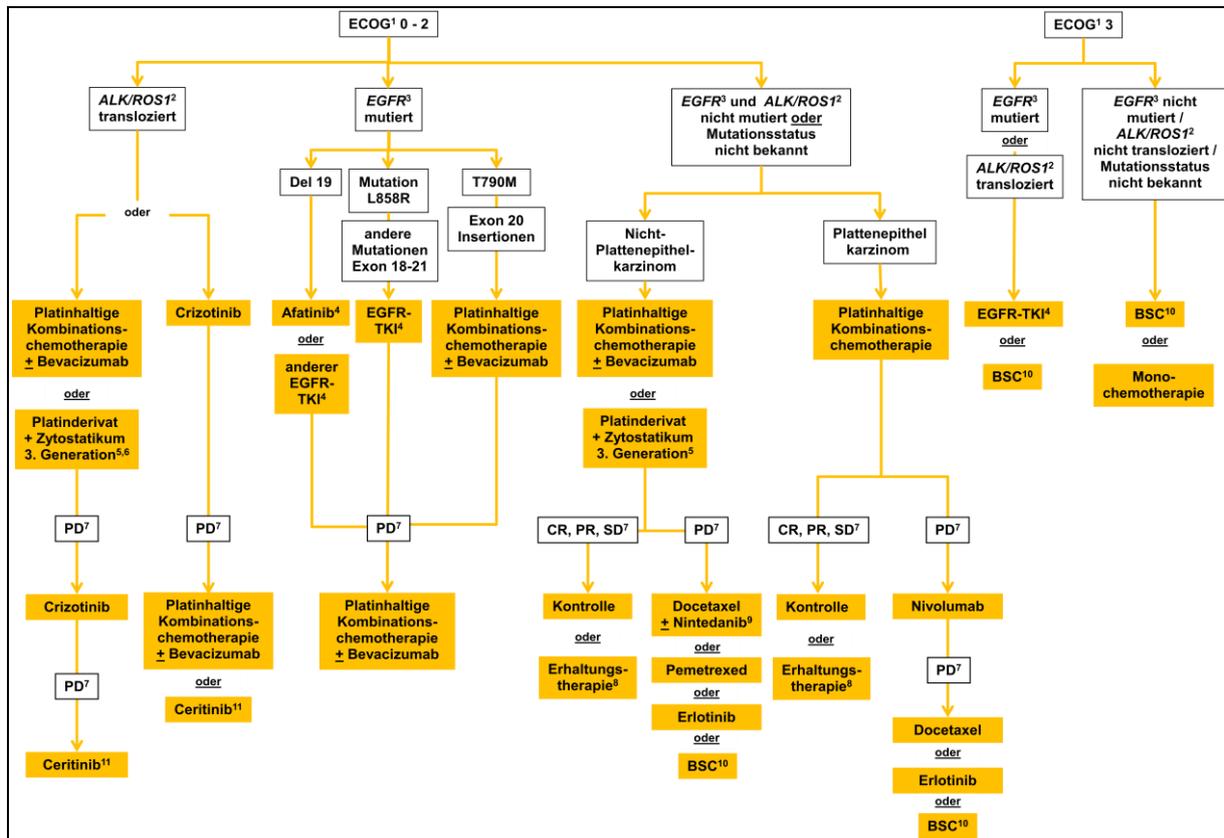
2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweihäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren [1]. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Die Prognose der Patienten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem relevanten Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit den Zielen der Linderung von Symptomen und einer Verlängerung der Überlebenszeit. Prädiktive Parameter sind Histologie und genetische Aberrationen. Zur Behandlung stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, Kinase-Inhibitoren, Immunonkologika und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. Trotz der Fortschritte der letzten 10 Jahre ist die krebsspezifische Mortalität des Lungenkarzinoms mit über 80% weiterhin sehr hoch.

Über viele Jahre wurde die medikamentöse Tumortherapie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ausschließlich nach klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand durchgeführt. Die präzisere Diagnostik auf der Basis histologischer und genetischer Marker hat die Therapiealgorithmen grundlegend geändert. Die aktuelle Leitlinie der DGHO trägt diesem Wissensstand Rechnung, siehe Abbildung 1 [2], in guter Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [7].

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; ²ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen; ⁵Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ⁶bevorzugt Pemetrexed beim ALK+ NSCLC; ⁷CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; ⁸Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Platteneithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ⁹nur bei Adenokarzinom; ¹⁰BSC – Best Supportive Care; ¹¹nur bei ALK+ NSCLC (nicht bei ROS1+ NSCLC);

3. Stand des Wissens

Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des ALK Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.

Als erster, spezifischer ALK-Inhibitor wurde Crizotinib Ende 2012 für die Zweitlinientherapie von der EMA zugelassen [3]. Auf der Basis einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie [4] wird Crizotinib heute auch in der Erstlinientherapie aufgrund der deutlich höheren Remissionsrate, der signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der besseren Verträglichkeit gegenüber platinhaltiger Chemotherapie empfohlen.

Inzwischen stehen weltweit bereits zwei spezifische ALK-Inhibitoren der zweiten Generation zur Verfügung: Ceritinib und Alectinib. Ceritinib wurde im April 2014 von der FDA und im Mai 2015 von der EMA zugelassen. Alectinib ist in Japan zugelassen, in Deutschland besteht derzeit ein Compassionate Use Programm.

Die Nutzenbewertung stützt sich auf zwei einarmige Studien. Die Studie X2101 war eine kombinierte Phase-I-Studie zu Dosisfindung, Wirksamkeit und Verträglichkeit. Sie enthielt Crizotinib-naive und –vorbehandelte Patienten. Die Studie A2201 war eine Phase-II-Studie bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Die Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ceritinib und Crizotinib bei vorbehandelten Patienten mit ALK positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

Studie	N ¹	Vorbehandlung	Kontrolle	Neue Therapie	RR ²	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵
PROFILE 1007 [3]	347	Chemotherapie	Doc oder Pem	Crizotinib	20 vs 65 p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s.
X2101 [5]	163	Crizotinib	-	Ceritinib	56,4	6,9	16,7
A2201 [6]	140	Crizotinib	-	Ceritinib	38,6	5,7	14,0

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Therapie: Cri – Crizotinib, Doc – Docetaxel, Pem – Pemetrexed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Diese Daten haben dazu geführt, dass die DGHO in ihren aktuellen Empfehlungen Ceritinib als Zweitlinientherapie bei Patienten mit NSCLC, ALK Translokation und Crizotinib-Resistenz empfiehlt, siehe Abbildung 1 [2]. Diese Empfehlungen stehen in Übereinstimmung mit den aktuellen Guidelines der American Society for Clinical Oncology ASCO [7].

4. Dossier und Bewertung von Ceritinib

Die frühe Nutzenbewertung von Ceritinib beruht auf zwei einarmigen Studien. Aus der Studie X2101 kann die Gruppe der Crizotinib-vorbehandelten Patienten, die mit der in Europa zugelassenen Dosis von 750 mg behandelt wurden, für die Zweitlinientherapie ausgewertet werden. Diese Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5]. Die Daten der einarmigen Phase-II-Studie A2201 mit einheitlicher Anfangsdosierung von 750 mg wurden bisher nicht in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht.

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat zwei Subgruppen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien gebildet. Wir sehen klinisch drei Subgruppen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Klinische Subgruppen bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit ALK positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

Subgruppe	Vorthherapie	Allgemeinzustand	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	keine Chemotherapie	gut	platinhaltige Kombinationschemotherapie
2	platinhaltige Chemotherapie	gut	Pemetrexed oder Docetaxel
3	Chemotherapie oder keine Chemotherapie	reduziert	Best Supportive Care

Subgruppe 1 ist im Verfahren nicht erwähnt. Das ist formal nachvollziehbar, weil Crizotinib in der Erstlinientherapie von der EMA nicht zugelassen ist. Allerdings entspricht dieses Vorgehen nicht der Versorgungsrealität in Deutschland, in der vielen Patienten auf der Basis der Daten der Studie PROFILE 1014 Crizotinib als Erstlinientherapie angeboten wird [4].

4.3. Endpunkte

4.3.1. Gesamt-Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit in den beiden Zulassungsstudien liegt zwischen 14 und 17 Monaten. Das ist lang für eine Zweitlinientherapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Die Daten sind allerdings aufgrund des möglichen Selektionsbias in diesen Studien und aufgrund der nicht-standardisierten Postprogressionstherapie wenig belastbar.

Dennoch liegt das Gesamtüberleben unter Ceritinib nach Versagen von Crizotinib im Bereich der Crizotinib-Zulassungsstudie PROFILE 1007. Der Einfluss einer zielgerichteten Therapie auf das Gesamtüberleben konnte in zwei Registeranalysen bestätigt werden [8], bei denen das Gesamtüberleben gegenüber einer alleinigen Chemotherapie um etwa 1 Jahr verbessert wurde. In einer retrospektiven Analyse wurde für die Sequenztherapie von Crizotinib und Ceritinib eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 30 Monaten beschrieben [9].

4.3.2. Progressionsfreies Überleben

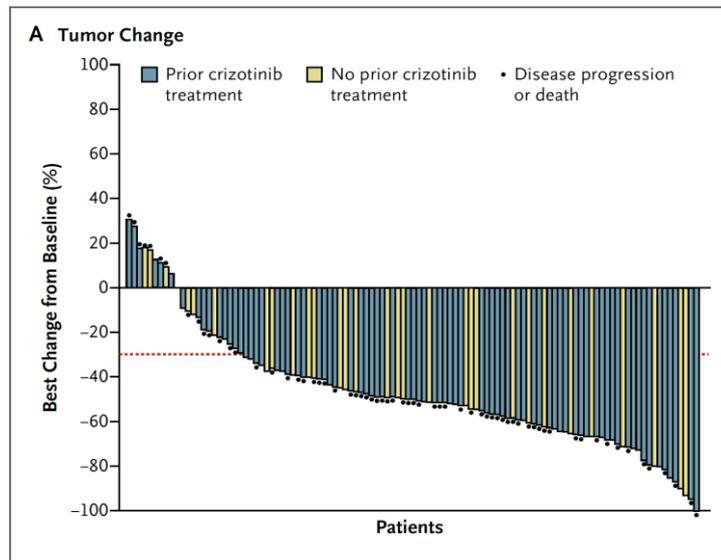
Das progressionsfreie Überleben ist mit 5,7 bzw. 6,6 Monaten in den beiden Zulassungsstudien nur wenig kürzer als bei Crizotinib in der Zulassungsstudie für die Zweitlinientherapie (siehe Tabelle 1, aber deutlich länger als für die Pemetrexed- oder Docetaxel-Monotherapie.

4.3.3. Remissionsrate

4.3.3.1. Alle Manifestationen

Die Remissionsraten sind hoch, variieren aber deutlich in den beiden Zulassungsstudien. Sie lagen bei 56,4% in der Studie X2101 und bei 38,6% in der Studie A2101. Die Unterschiede sind für allem durch leichte Verschiebungen bei der Messung der Tumordurchmesserabnahme im Bereich der für die Definition einer Partiellen Remission maßgeblichen Schwelle von 30% bedingt. Die Tumorkontrollrate (Disease Control Rate) liegt in beiden Studien zwischen 75 und 85. Besonders sichtbar wird dieser Effekt in der Darstellung als Waterfall-Plot von Studie X2101, siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Veränderung der Tumorgöße unter Ceritinib [5]



4. 3. 3. 2. ZNS-Metastasen

Ein klinisch besonders relevantes Ergebnis von Ceritinib ist die Effektivität bei Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS). Bei Erstdiagnose leiden bis zu 30% der Patienten unter einer ZNS-Metastasierung. Im Rezidiv nach ALK-Inhibitor-Therapie mit Crizotinib ist diese Rate höher, vermutlich aufgrund der niedrigeren Konzentration von Crizotinib im Gehirn und in den ZNS Metastasen. Die Auswertung der Daten mit Ceritinib zeigen eine etwa identische Ansprechrate von ZNS- Metastasen und extrazerebralen Metastasen [10]. Aufgrund der schlechten Verträglichkeit der Ganzhirnbestrahlung hinsichtlich der Lebensqualität und der kognitiven Funktionen ist die hohe ZNS-Wirksamkeit von Ceritinib nach Crizotinib-Versagen im Gehirn für die Patienten von hoher klinischer Bedeutung für die betroffenen Patienten.

4. 3. 4. Patient-Reported Outcome

In der longitudinalen Analyse mittels der Lung Cancer Symptom Scale zeigen sich deutliche Verbesserungen belastender Symptome wie Schmerz (70,7%), Kurzatmigkeit (72,1%) und Husten (66,7%).

4. 3. 5. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen von Ceritinib, die bei mehr als 5% der Patienten im CTCAE Grad 3/4 in den publizierten Daten auftreten, sind Hepatotoxizität mit Erhöhung der Transaminasen, gastrointestinale Toxizität mit Diarrhoe, Übelkeit sowie Erbrechen, und Fatigue. Die Erhöhung der Transaminasen und auch der Lipase macht häufigere Arztkontakte zur Kontrolle der Laborwerte erforderlich. Die Rate von Patienten, die in der Studie X2101 die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen, lag bei 6%. In der Zulassungsstudie PROFILE 1007 lag die Abbruchrate bei 7% für Patienten unter Crizotinib und bei 10% unter Chemotherapie [3].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht konzentriert sich auf methodische Fragen.

4. 5. Patientenzahlen

Der pharmazeutische Unternehmer geht von einer Patientenzahl zwischen 117 und 554 pro Jahr in Deutschland aus. Der IQWiG-Bericht weist auf die große Unsicherheit dieser Zahlen aufgrund des Fehlens von Registerdaten hin, übernimmt aber die Zahlen für die Berechnung der jährlichen Kosten für die GKV.

4. 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Ceritinib ist ein wirksames Medikament mit beeindruckenden Remissionsraten und einer damit verbundenen, hohen Rate klinischer Symptomlinderung. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens von Phase-III-Studien nicht möglich. Eine randomisierte Phase-III-Studie (NCT01828112) zum Vergleich von Ceritinib versus Pemetrexed/Docetaxel bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie und Crizotinib beendet im Oktober 2015 die Rekrutierung.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Lunge, 8. Ausgabe 2012; 56 - 59. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2015. (<http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>)
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886)
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440)
5. Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al.: Ceritinib in ALK-rearranged non-small cell-cancer. N Engl J Med 370:1189-1197, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1311107](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107)
6. Novartis Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib, Modul 4, 2015
7. Masters GA, Temin S, Azzoli CG et al.: Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 33:3488-3515, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.1342](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1342)
8. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM): A genomics-based classification of human lung tumors. Sci Transl Med 5:2095q153, 2013. DOI: [10.1126/scitranslmed.3006802](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006802)
9. Gainor JF, Tan DS, De Pas T et al.: Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with crizotinib and ceritinib. Clin Cancer Res 21:2745-2752, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-3009](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3009)
10. Mok T, Spigel D, Felip E et al.: ASCEND-2: a single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). ASCO Annual Meeting 33: 15:8059 (abstract) http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/33/15_suppl/8059?rss=1

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik

II, Frankfurt), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär