

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

23. Januar 2017

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Ceritinib (Neubewertung nach Fristablauf)

Vorgangsnummer 2016-10-01-D-259

IQWiG Bericht Nr. 471

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung zu Ceritinib wird nach Ablauf der, bei der ersten frühen Nutzenbewertung am 17. 12. 2015, gesetzten Frist durchgeführt. Ceritinib ist das zweite gezielte Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom und Nachweis eines *ALK* Rearrangements. Ceritinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Best Supportive Care festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und

IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed geeignet	Docetaxel oder Pemetrexed	beträchtlich	hohe Aussagesicherheit	nicht belegt	-
für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht geeignet	Docetaxel oder Pemetrexed	beträchtlich	hohe Aussagesicherheit	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht nur teilweise der klinischen Realität. Nach Erstlinientherapie mit Crizotinib wird für Chemotherapie-naive Patienten eine platinhaltige Kombinationstherapie und keine Monotherapie empfohlen.
- Im Unterschied zur ersten frühen Nutzenbewertung basiert das jetzige Verfahren auf den Ergebnissen der randomisierten Phase-III-Studie ASCEND-5, in der Ceritinib mit einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed verglichen wurde. Alle Patienten waren mit Crizotinib, die meisten mit platinhaltiger Chemotherapie vorbehandelt.
- Das Gesamtüberleben war im Crizotinib- und im Chemotherapie-Arm gleich. Allerdings wechselten fast 65% der Patienten bei Progress vom Kontroll- in den Ceritinib-Arm.
- Die Remissionsrate war im Ceritinib-Arm um ein Fünffaches höher, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit um ein Dreifaches länger als im Chemotherapiearm.
- Durch die sehr kurze Zeit bis zum Progress (Median 1,6 Monate) liegen im Kontrollarm nur wenige Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome vor. Hier gerät auch die auf strikte Vergleichbarkeit basierende Methodik des IQWiG an ihre Grenzen.

Ceritinib ist ein wirksames Medikament bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und einem ALK Rearrangement. Erfreulicherweise liegen jetzt Daten einer Phase-III-Studie als Grundlage des Dossiers zur Nutzenbewertung vor. Allerdings entspricht das Patientenkollektiv von ASCEND-5 mit dem hohen Anteil von chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten nur sehr eingeschränkt der Behandlungssituation in Deutschland. Besser geeignet werden voraussichtlich die noch nicht vorliegenden Ergebnisse der Studie ASCEND-4 sein, in der Patienten nach Crizotinib-Behandlung zwischen Ceritinib und platinhaltiger Chemotherapie randomisiert wurden.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen.

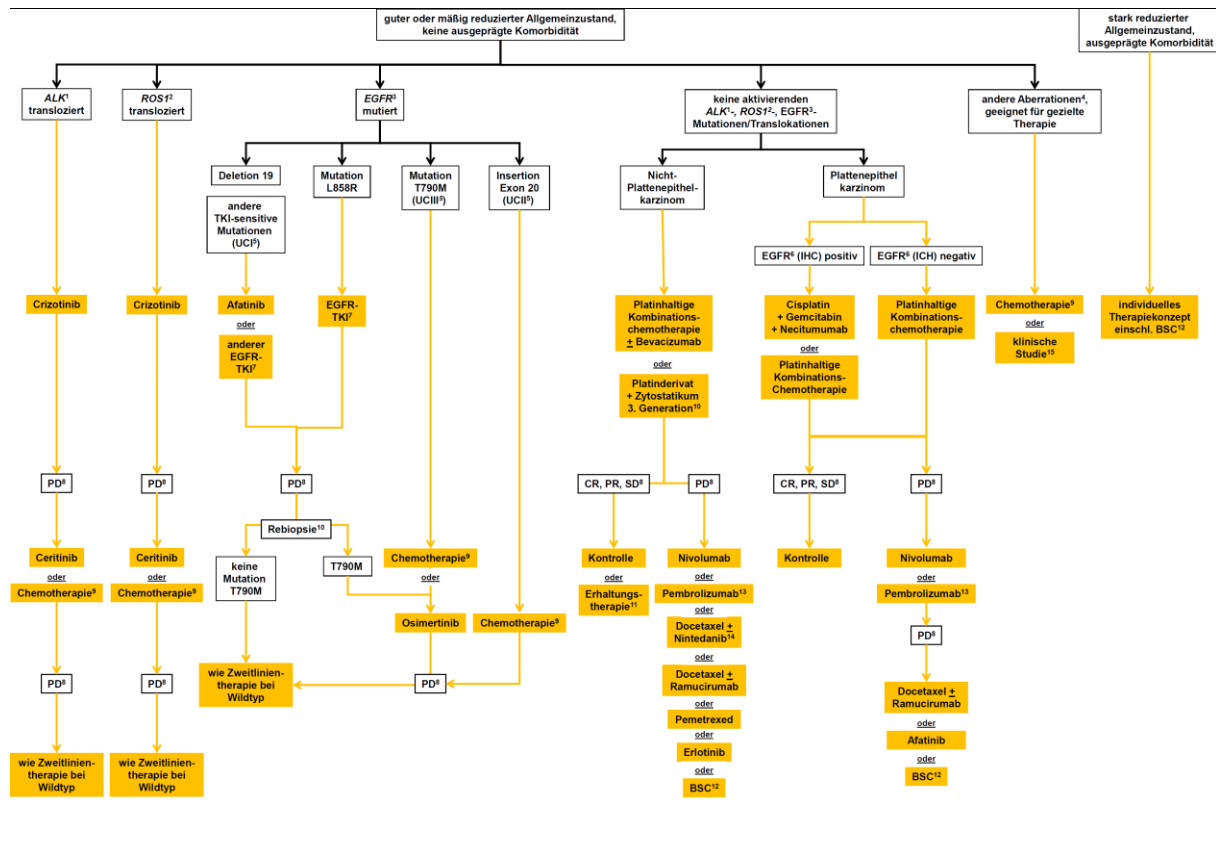
Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für

Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsspezifischen Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 2 dargestellt [2].

Abbildung 2: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (ICH); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; ¹⁴Nintedanib bei Adenokarzinom; ¹⁵klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

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.

Daten zum Zulassungsstatus spezifischer ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Gezielte Arzneimittel beim ALK-positiven Lungenkarzinom

Arzneimittel	Zulassung		
	EMA		FDA
Alectinib	positive Empfehlung des CHMP am 15. 12. 2016	nach Crizotinib-Vorbehandlung	X
Ceritinib	X	nach Crizotinib-Vorbehandlung	X
Crizotinib	X	Erstlinie	X

Daten randomisierter Studien zu den gezielten Arzneimitteln sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patienten mit ALK+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Shaw, 2013 [3]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 ⁸ p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 ¹⁰ p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. ⁹
Solomon, 2014 [4]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 p < 0,0001	n. s.
Scagliotti, 2016 [5]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Pemetrexed oder Docetaxel	Ceritinib	231	6,9 vs 39,1	1,6 vs 5,4 0,41 p < 0,001	20,1 vs 18,1 1,00 n. s.
Nokihara, 2016 [6]	Erstlinie	Crizotinib	Alectinib	207	70,2 vs 85,4	10,2 vs n. e. ¹¹ 0,34 p < 0,0001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; ⁷ Therapie: Cer - Ceritinib, Cis - Cisplatin, Cri - Crizotinib, Doc - Docetaxel, Pem - Pemetrexed; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ¹¹ n.e. - Median nicht erreicht; ¹² mut+ - mutiert, mut- - nicht mutiert;

4. Dossier und Bewertung von Crizotinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten in gutem Allgemeinzustand wäre eine platinhaltige Kombinationschemotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Bei bereits mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten ist Docetaxel-Monotherapie möglich. Alternative ist die Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper.

Für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand mit Kontraindikation gegen Chemotherapie wird Best Supportive Care empfohlen.

4. 2. Studien

Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung sind die bereits im ersten Verfahren präsentierten Daten der zwei einarmigen Studien X2101 und A2201.

Neu sind die Daten von ASCEND-5, einer multizentrischen Studie bei mit Crizotinib und mit platinhaltiger Chemotherapie vorbehandelten Patienten zum Vergleich von Ceritinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Die Daten sind in Abstract-Form publiziert [5], bisher nicht in einem Peer-Review-Journal.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom. Zwischen den beiden Therapiearmen findet sich in ASCEND-5 kein Unterschied. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass 75 Patienten (64,7%) bei Progress vom Chemotherapie- in den Ceritinib-Arm wechselten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Ceritinib von **1,6 vs 5,4** Monate signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,41; Median 3,8 Monate).

Die Remissionsrate liegt unter Ceritinib um ein Mehrfaches höher als im Chemotherapie-Arm.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Daten zu Lebensqualität wurden mittels des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Der Fragebogen ist validiert. Im Dossier werden jeweils die Zeiten bis zur Verschlechterung der Symptomatik erfasst. Dabei finden sich signifikante Unterschiede zugunsten von Ceritinib bei fast allen Parametern, einschl. Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen.

Leider gerät die Methodik der Erfassung von Lebensqualität hier an ihre Grenzen. Aufgrund der sehr kurzen, medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 1,6 Monaten im Chemotherapie-Arm liegen für diese Patienten nur wenige und insgesamt unvollständige Daten vor.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen entsprachen in der Studie ASCEND-5 weitgehend den Beobachtungen der vorhergehenden Phase I/II-Studien. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Übelkeit (7,8%), Erbrechen (7,8%) und Diarrhoe (4,3%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Mit der eingesetzten Methodik mit Fokussierung auf Gesamtüberleben und mit der Nichtberücksichtigung von progressionsfreiem Überleben sowie Remissionsraten fehlen geeignete Instrumente zur Erfassung des Zusatznutzens von Ceritinib. Dazu kommt die Problematik der sehr unterschiedlichen Erfassungszeiträume von Symptomatik und Lebensqualität aufgrund des kurzen progressionsfreien Intervalls im Kontrollarm.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei mit Crizotinib und mit platinhaltiger Chemotherapie vorbehandelten Patienten ist Ceritinib wirksamer als eine Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed.

Die Gesamtüberlebenszeit zeigt keinen Unterschied zwischen Ceritinib und Chemotherapie, ist aber aufgrund der hohen Switching- (Crossover-) Rate von 65% nur eingeschränkt beurteilbar. Da der Progress unter Chemotherapie sehr schnell eintrat, wurde auch die Mehrzahl der Patienten im Kontrollarm frühzeitig mit Ceritinib behandelt. Methodisch kann das Studiendesign kritisiert werden, ethisch ist es gerechtfertigt.

Ceritinib führte zu einer mehrfachen Steigerung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um etwa das Dreifache gegenüber der Chemotherapie. Der Einfluss auf die Symptomatik ist deutlich, die biomathematische Auswertung allerdings wegen der sehr kurzen Beobachtungsdauer im Kontrollarm schwierig.

Alle Patienten in ASCEND-5 waren mit Chemotherapie vorbehandelt. Das entspricht nicht mehr der Behandlungssituation in Deutschland nach der Zulassung von Crizotinib.

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
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
5. Scagliotti G, Kim TM, Crino L et al.: ESMO 2016: Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. Abstract LBA42_PR, 2016. http://annonc.oxfordjournals.org/content/27/suppl_6/local/complete-issue.pdf
6. Nokihara N, Hida T, Kondo M et al.: Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study.

ASCO 2016: Abstract 9008, 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/content/167434-176>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Sebastian Michels (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn), 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.

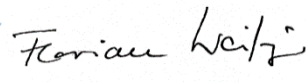

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Lüttnert
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand