

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alectinib (Alecensa[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 21.12.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
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	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

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: Mortalität, Morbidität und QoL	14
Tabelle 1-9: Verträglichkeit	16
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Mortalität, Morbidität und QoL	18
Tabelle 1-12: Verträglichkeit	20
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinienbehandlung
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDOR	CNS Duration of response (Dauer des zerebralen Ansprechens)
CITT	Intention-to-treat-Population mit ZNS-Metastasen
CORR	CNS Objective response rate (objektive ZNS-Ansprechrage)
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	ECOG Performance Status
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	EORTC Quality of life questionnaire core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EORTC-QLQ-LC13	EORTC Quality of life questionnaire lung cancer 13 (Lebensqualitätsfragebogen Lungenkrebs mit 13 Items)
EQ-5D-VAS	European Quality of Life – 5 Dimensions – Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IRC	Independent review committee (unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee)
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma
mCITT	Intention-to-treat-Population mit messbaren ZNS-Metastasen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
n.e.	not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar
NSCLC	Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
QLQ	Quality of life questionnaire (Lebensqualitätsfragebogen)
QoL	Quality of life (Lebensqualität)
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
UE	Unerwünschtes Ereignis
WCITT	Intention-to-treat-Population ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

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

Name:	Dr. David Traub
Position:	Head of Market Access Head of HTA & Value Strategy a.i.
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-3883
Fax:	+49 7624 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW 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:	Alectinib
Handelsname:	Alecensa®
ATC-Code:	L01XE36

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)

Alectinib ist ein hochselektiver, potenter Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), der sich u.a. durch seine besondere Wirkung im ZNS auszeichnet. Alectinib wird zur Behandlung von NSCLC Patienten eingesetzt, die eine Translokation des ALK-Gens aufweisen. Durch Translokation entstehen Fusionsproteine, die konstitutiv die ALK-Tyrosinkinase aktivieren und damit das Tumorwachstum induzieren. Durch Blockade des ALK-Rezeptors werden gezielt das Wachstum und die Proliferation der Tumorzellen gehemmt.

Das ALK-positive NSCLC ist ein aggressiver Lungentumor mit rascher Progression v.a. im ZNS. ZNS-Metastasen treten bei bis zu 70 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung auf und verschlechtern erheblich Prognose und Lebensqualität. Alectinib passiert die Blut-Hirnschranke. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard Crizotinib wird Alectinib nicht aktiv durch den Efflux-Transporter P-Glykoprotein ausgeschleust, sondern im ZNS zurückgehalten. Dadurch verhindert Alectinib effektiv neue ZNS-Metastasen und verzögert die Progression vorhandener. Das Therapieversagen von Crizotinib wird v.a. auf das Auftreten von ZNS-Metastasen zurückgeführt. Alectinib schließt hier eine klinisch sehr relevante therapeutische Lücke.

Darüber hinaus wird durch die besondere Molekülstruktur von Alectinib auch eine geringere Rate an unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen im Vergleich zu anderen ALK-Inhibitoren erreicht. Alectinib ist auch bei zahlreichen gegen Crizotinib erworbenen Resistenzen einsetzbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammengefasst besitzt Alectinib eine verbesserte Wirksamkeit und ein besseres Verträglichkeitsprofil als der bisherige Therapiestandard Crizotinib. Alectinib ist sowohl systemisch wie auch zerebral hoch wirksam.

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
Alecensa [®] wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten	18.12.2017	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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Alecensa[®] wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.</p> <p>Im Rahmen der Indikationserweiterung wurde der Wortlaut zum 18.12.2017 wie folgt angepasst:</p> <p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden</p>	16.02.2017

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	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	Für Alectinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie: - Crizotinib

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)

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 27.07.2017 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2017-8-093).

Vom G-BA wurde die ZVT auf Basis des geplanten Anwendungsgebietes wie folgt bestimmt:

„Für Alectinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Crizotinib“

Aus Sicht von Roche ergibt sich ebenfalls anhand der in Kapitel 5, § 6 (3) 2. Absatz der Verfahrensordnung genannten Kriterien Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC.

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)

Der Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der ZVT Crizotinib basiert auf den Daten der RCT ALEX (BO28984).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Mortalität, Morbidität und QoL

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität				
OS	35/152 (23,0)	40/151 (26,5)	0,76 [0,48; 1,20] 0,2405	-
Morbidität				
PFS ¹	63/152 (41,4)	92/151 (60,9)	0,50 [0,36; 0,70] < 0,0001	-
Zeit bis zum ZNS-Progress ¹				
Gesamtpopulation (ITT)	18/152 (11,8)	68/151 (45,0)	0,16 [0,10; 0,28] < 0,0001	-
Pat. mit ZNS-Metastasen (CITT ²)	12/64 (18,8)	33/58 (56,9)	0,19 [0,09; 0,37] < 0,0001	-
Pat. ohne ZNS-Metastasen (WCITT)	6/88 (6,8)	35/93 (37,6)	0,14 [0,06; 0,32] < 0,0001	-
ZNS-Ansprechen ¹				
CORR				
Pat. mit ZNS-Metastasen (CITT)	38/64 (59,4)	15/58 (25,9)	-	2,28 [1,41; 3,69] 0,0008
Pat. mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT ²)	17/21 (81,0)	11/22 (50,0)	-	1,72 [0,80; 3,72] 0,1663
CDOR				
Pat. mit ZNS-Metastasen (CITT)	11/38 (28,9)	13/15 (86,7)	0,23 [0,10; 0,53] 0,0002	-
Pat. mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT ²)	6/17 (35,3)	9/11 (81,8)	0,43 [0,15; 1,24] 0,1084	-
Tumoransprechen ¹				
ORR	120/152 (78,9)	109/151 (72,2)	-	1,10 [0,96; 1,24] 0,1655
DOR	37/120 (30,8)	59/109 (54,1)	0,36 [0,24; 0,56] < 0,0001	-
ECOG-PS	27/152 (17,8)	38/151 (25,2)	0,59 [0,36; 0,97] 0,0368	-
Symptome (EORTC-QLQ-C30)				
Diarrhoe	42/152 (27,6)	73/151 (48,3)	0,28 [0,19; 0,42] < 0,0001	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Übelkeit und Erbrechen	49/152 (32,2)	68/151 (45,0)	0,41 [0,28; 0,60] < 0,0001	-
Appetitverlust	32/152 (21,1)	48/151 (31,8)	0,44 [0,28; 0,70] 0,0004	-
Symptome (EORTC-QLQ-LC13)				
Dysphagie	31/152 (20,4)	43/151 (28,5)	0,49 [0,30; 0,79] 0,0026	-
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	59/152 (38,8) 9,0 [3,7; 14,8]	57/151 (37,7) 7,9 [2,9; 15,5]	0,97 [0,67; 1,40] 0,8613	-
QoL (EORTC-QLQ-C30)			keine signifikanten Unterschiede	
¹ IRC; nach RECIST				
² Ergebnis durch RANO bestätigt				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Verträglichkeit

ALEX	Alectinib	Crizotinib	Alectinib vs. Crizotinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HR [95 %-KI]	p-Wert
Generelle Verträglichkeit				
UE	147/152 (96,7)	147/151 (97,4)	0,64 [0,51; 0,81]	0,0002
UE Grad ≥ 3	68/152 (44,7)	77/151 (51,0)	0,80 [0,58; 1,12]	0,1873
UE Grad 3	49/152 (32,2)	58/151 (38,4)	0,76 [0,52; 1,11]	0,1527
UE Grad 4	14/152 (9,2)	12/151 (7,9)	1,13 [0,52; 2,45]	0,7509
UE Grad 5	5/152 (3,3)	7/151 (4,6)	0,69 [0,22; 2,17]	0,5195
SUE	46/152 (30,3)	45/151 (29,8)	0,98 [0,65; 1,48]	0,9165
Behandlungsabbruch wegen UE	18/152 (11,8)	19/151 (12,6)	0,94 [0,49; 1,79]	0,8388
Spezifische Verträglichkeit¹				
Geschmacksstörungen	5/152 (3,3)	30/151 (19,9)	0,15 [0,06; 0,39]	< 0,0001
Übelkeit	23/152 (15,1)	74/151 (49,0)	0,22 [0,14; 0,36]	< 0,0001
Erbrechen	12/152 (7,9)	61/151 (40,4)	0,15 [0,08; 0,28]	< 0,0001
Diarrhoe	20/152 (13,2)	69/151 (45,7)	0,21 [0,12; 0,34]	< 0,0001
Erhöhung AST	23/152 (15,1)	38/151 (25,2)	0,55 [0,33; 0,92]	0,0214
Erhöhung ALT	24/152 (15,8)	47/151 (31,1)	0,45 [0,27; 0,73]	0,0010
Hyperbilirubinämie	25/152 (16,4)	2/151 (1,3)	13,43 [3,18; 56,72]	< 0,0001
Anämie	31/152 (20,4)	9/151 (6,0)	3,56 [1,69; 7,47]	0,0003
Neutropenie	5/152 (3,3)	15/151 (9,9)	0,31 [0,11; 0,86]	0,0177
Photosensibilität	9/152 (5,9)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
Verlängerung des QT-Intervalls	0/152 (0,0)	8/151 (5,3)	n.e.	n.e.
Myalgie	24/152 (15,8)	3/151 (2,0)	8,39 [2,53; 27,88]	< 0,0001
Sehstörung	8/152 (5,3)	35/151 (23,2)	0,20 [0,09; 0,43]	< 0,0001
Sehverschlechterung	3/152 (2,0)	18/151 (11,9)	0,16 [0,05; 0,53]	0,0006
Verminderte Kreatinin-Clearance	1/152 (0,7)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
Periphere Ödeme	26/152 (17,1)	46/151 (30,5)	0,52 [0,32; 0,84]	0,0065
Gewichtserhöhung	14/152 (9,2)	0/151 (0,0)	n.e.	n.e.
¹ Darstellung signifikanter Daten zur spezifischen Verträglichkeit				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	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 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Mortalität, Morbidität und QoL

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
Mortalität		
OS	Numerisch positiver Trend für Alectinib, für ein signifikantes Ergebnis sind die Daten noch nicht ausreichend (HR: 0,76, 95 %-KI [0,48; 1,20]; p = 0,2405; Alectinib: 23,0 % verstorben; Crizotinib: 26,5 % verstorben; Mediane nicht erreicht)	Nicht quantifizierbar
Morbidität		
PFS ¹	Risiko für Therapieversagen oder Tod um 50 % gesenkt (HR: 0,50, 95 %-KI [0,36; 0,70]; p < 0,0001) PFS um 15 Monate verlängert	Erheblich
Zeit bis zum ZNS- Progress ¹	Patienten mit und ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für ZNS-Progress um 84 % gesenkt (HR: 0,16, 95 %-KI [0,10; 0,28]; p < 0,0001) Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für ZNS-Progress um 81 % gesenkt (HR: 0,19, 95 %-KI [0,09; 0,37]; p < 0,0001) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn: Risiko für Entwicklung von ZNS-Metastasen um 86 % gesenkt (HR: 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,32]; p < 0,0001)	Erheblich
ZNS-Ansprechen ¹ CORR CDOR	Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT): ZNS-Ansprechen mehr als verdoppelt: 59,4 % vs. 25,9 % (RR: 2,28, 95 %-KI [1,41; 3,69]; p = 0,0008) Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT): Trend zugunsten von Alectinib: 81,0 % vs. 50,0 % (RR: 1,72; 95 %-KI [0,80; 3,72], p = 0,1663) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt Patienten mit ZNS-Metastasen (CITT): Risiko für Therapieversagen im ZNS um 77 % gesenkt (HR = 0,23, 95 %-KI [0,10; 0,53]; p = 0,0002) Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen (mCITT): Trend zugunsten von Alectinib (HR: 0,43; 95 %-KI [0,15; 1,24], p = 0,1084) Ergebnis wird durch Auswertung nach RANO bestätigt	Erheblich
Tumoransprechen ¹ ORR	Trend zugunsten von Alectinib: 78,9 % vs. 72,2 % (RR: 1,10, 95 %-KI [0,96; 1,24]; p = 0,1655)	Erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
DOR	Risiko für Therapieversagen um 64 % gesenkt (HR: 0,36, 95 %-KI [0,24; 0,56]; p < 0,0001)	
ECOG-PS	Risiko für die Verschlechterung um einen ECOG-PS um 41 % gesenkt (HR: 0,59, 95 %-KI [0,36; 0,97]; p = 0,0368)	Gering
Symptome (EORTC-QLQ-C30/LC13)	Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhoe um 18 Monate verlängert und Risiko für eine Verschlechterung um 72 % gesenkt (HR: 0,28, 95 %-KI [0,19; 0,42]; p < 0,0001) Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen um 13 Monate verlängert und Risiko für eine Verschlechterung um 59 % gesenkt (HR: 0,41, 95 %-KI [0,28; 0,60]; p < 0,0001) Risiko für eine Verschlechterung von Appetitverlust um 56 % gesenkt (HR: 0,44, 95 %-KI [0,28; 0,70]; p = 0,0004; Median unter Alectinib nicht erreicht) Risiko für eine Verschlechterung von Dysphagie um 51 % gesenkt (HR: 0,49, 95 %-KI [0,30; 0,79]; p = 0,0026; Median unter Alectinib nicht erreicht)	Beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen
QoL		
QoL (EORTC-QLQ-C30)	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein Zusatznutzen
¹ nach RECIST		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Verträglichkeit

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib	Ausmaß des ZN
Verträglichkeit		
UE zur generellen Verträglichkeit UE zur spezifischen Verträglichkeit	<p>Risiko für das Auftreten von UE um 36 % gesenkt (HR: 0,64, 95 %-KI [0,51; 0,81], p = 0,0002)</p> <p>Risiken für das Auftreten von UE Grad \geq 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5, SUE, Behandlungsabbruch wegen UE ohne statistisch signifikante Unterschiede</p> <p>Risiko für gastrointestinale Erkrankungen gesenkt Geschmacksstörungen: HR: 0,15, 95 %-KI [0,06; 0,39], p < 0,0001 Übelkeit: HR: 0,22, 95 %-KI [0,14; 0,36], p < 0,0001 Erbrechen: HR: 0,15, 95 %-KI [0,08; 0,28], p < 0,0001 Diarrhoe: HR: 0,21, 95 %-KI [0,12; 0,34], p < 0,0001</p> <p>Risiko für ALT- und AST-Erhöhung gesenkt (Erhöhung AST: HR: 0,55, 95 %-KI [0,33; 0,92], p = 0,0214; Erhöhung ALT: HR: 0,45, 95 %-KI [0,27; 0,73], p = 0,0010)</p> <p>Hyperbilirubinämie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Modul 4, Kapitel 4.3; HR: 13,43, 95 %-KI [3,18; 56,72], p < 0,0001)</p> <p>Risiko für Neutropenie gesenkt (HR: 0,31, 95 %-KI [0,11; 0,86], p = 0,0177)</p> <p>Anämie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Modul 4, Kapitel 4.3; HR: 3,56, 95 %-KI [1,69; 7,47], p = 0,0003)</p> <p>Photosensibilität: Alectinib: 5,9 %; Crizotinib: 0,0 %</p> <p>Verlängerung des QT-Intervalls: Alectinib: 0,0 %; Crizotinib: 5,3 %</p> <p>Myalgie: Risiko erhöht (klinisch nicht bedeutsam, siehe Modul 4, Kapitel 4.3; HR: 8,39, 95 %-KI [2,53; 27,88], p < 0,0001)</p> <p>Risiko für Augenerkrankungen gesenkt Sehstörungen: HR: 0,20, 95 %-KI [0,09; 0,43], p < 0,0001 Sehverschlechterung: HR: 0,16, 95 %-KI [0,05; 0,53], p = 0,0006</p> <p>Verminderte Kreatinin-Clearance: Alectinib: 0,7 %; Crizotinib: 0,0 %</p> <p>Risiko für periphere Ödeme gesenkt: HR: 0,52, 95 %-KI [0,32; 0,84], p = 0,0065</p>	Beträchtlich

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib** basiert auf Vorteilen in den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit. Alectinib verlängert das progressionsfreie Überleben deutlich. Bei Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn verhindert Alectinib sehr effizient die Entwicklung von ZNS-Metastasen. Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn sprechen signifikant besser auf die Therapie mit Alectinib an; auch das Risiko für einen Progress im ZNS ist drastisch reduziert. Alectinib unterstützt die Patienten in ihrer Mobilität und Selbständigkeit, sodass ihr ECOG-PS länger erhalten bleibt. Unter Alectinib-Therapie ist zudem das Risiko für eine Verschlechterung von gastrointestinalen Symptomen sowie Dysphagie geringer. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist vergleichbar mit Crizotinib und wird von einer deutlich besseren Verträglichkeit speziell bei den für diese Substanzklasse typischen unerwünschten Ereignissen begleitet. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die RCT ALEX hat eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und zeigt statistisch signifikante Effekte. Daher ist die Aussagesicherheit für den Zusatznutzen ein **Hinweis**.

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)

Die Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC ohne Vorbehandlung (Stadium IIIB und IV).

Im Jahr 2013 erkrankten in Deutschland 53.500 Patienten neu an einem Lungenkarzinom. Das NSCLC tritt mit ca. 81 % am häufigsten auf. Das NSCLC wird in histologische Subtypen und nach molekularpathologischen Charakteristika klassifiziert. Dabei weisen ca. 5 % der NSCLC Patienten die molekularpathologische Translokation des ALK-Gens auf. Typisch für die Zielpopulation ist, dass häufiger Adenokarzinome zugrunde liegen, jüngere Patienten, Frauen, Nie-Raucher und Patienten ohne EGFR- oder KRAS-Mutation betroffen sind.

Das Lungenkarzinom gehört zu den Tumoren mit ungünstiger Prognose. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt in Deutschland für Frauen nur bei 21 % und für Männer bei 16 %. Das relative Überleben von Patienten im Stadium III und IV ist dabei erheblich schlechter als in weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Die Prognose wird v.a. auch durch das Auftreten von ZNS-Metastasen weiter verschlechtert. So liegt das mediane Gesamtüberleben bei NSCLC-Patienten mit ZNS-Metastasen ohne zielgerichteter Therapie bei 3 - 7 Monaten. Für Patienten mit ALK-positivem NSCLC wird dabei in der Literatur eine Inzidenz für ZNS-Metastasen von 25 – 40 % berichtet, welche im Verlauf bis zu 70 % steigen kann. Zudem kommt es in der Gruppe der ALK-positiven NSCLC Patienten häufiger zu ZNS-Metastasierung, als bei ALK-negativen NSCLC Patienten.

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)

Für Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC konnte in der Erstlinienbehandlung mit Crizotinib und Ceritinib bereits eine Verbesserung der Prognose und Überlebenszeit ggü. Chemotherapie erreicht werden. Allerdings besteht für diese Patienten ein hohes Risiko, ZNS-Metastasen zu entwickeln. Bei 25 % der Patienten liegt bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Metastasierung im ZNS vor. Nach der Behandlung mit dem derzeitigen Therapiestandard Crizotinib werden bei mehr als 50 % der Patienten ZNS-Metastasen nachgewiesen; die Wirksamkeit von Crizotinib speziell im ZNS ist begrenzt. Auch strahlentherapeutische Optionen zeigen nur eine sehr eingeschränkte Wirkung und sind für den Patienten belastend.

Es gibt aktuell keine Behandlung, die die Tumorlast systemisch und zerebral ausreichend reduziert und damit Symptome wie Dyspnoe, Husten und Brustschmerzen, aber auch Knochen- oder Kopfschmerzen bis hin zu schweren neurologischen Ausfällen bei ZNS-Metastasen über längere Zeit verzögern kann. Im Verlauf der Erkrankung und unter Therapie nimmt auch die Lebensqualität der Patienten kontinuierlich ab. Zudem ist die Therapie von unerwünschten Ereignissen begleitet. V.a. die gastrointestinalen Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sind sehr belastend für Patienten und schränken diese in ihrem Alltag zusätzlich ein.

Alectinib ist eine neue effektive Therapieoption für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Alectinib ist sowohl systemisch als auch zerebral hoch wirksam und gut verträglich. Insbesondere die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse sind wenig ausgeprägt und ermöglichen den Patienten eine Therapie, die besser mit ihrem Leben vereinbar ist als die bisherigen Therapien.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	1.599 (580-2.463)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	beträchtlich	1.599

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 1-15 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 1-15: 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	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	103.581,39 €	165.626.642,61 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
165.626.642,61 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: 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	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	103.581,39 €	165.626.642,61 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
165.626.642,61 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 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 1-19: 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	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	Crizotinib	Erwachsene Patienten mit nicht-vorbehandeltem, fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC	66.946,23€	107.047.021,77 €
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)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Alecensa[®] muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs eingeleitet und überwacht werden.

Diagnostik

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC-Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa[®] festgestellt worden sein.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Alecensa[®] soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung mit Alecensa[®] erforderlich machen. Die Dosis von Alecensa[®] sollte abhängig von der Verträglichkeit in Schritten von 150 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Alecensa[®] sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn die Patienten die Dosis von 300 mg zweimal täglich nicht vertragen.

- Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa[®] wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Alecensa[®] bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa[®] wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Da jedoch die Elimination von Alecensa[®] über die Nieren vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa® bei Patienten ≥ 65 Jahren deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei älteren Patienten hin. Es liegen keine Daten zu Patienten > 80 Jahren vor.
- Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa® bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
- Es liegen keine Daten zu Patienten mit einem Körpergewicht von über 130 kg vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa® und CYP3A-Induktoren bzw. CYP3A-Inhibitoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren oder starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa® und Protonenpumpeninhibitoren oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, sind keine Dosisanpassungen erforderlich.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa® und P-gp-Substraten bzw. BCRP-Substraten wird eine angemessene Überwachung empfohlen.
- Für gleichzeitig angewendete CYP3A-Substrate ist keine Dosisanpassung erforderlich. Das Risiko einer Induktion von CYP2B6 und PXR-regulierten Enzymen, abgesehen von CYP3A4, ist nicht vollkommen auszuschließen. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein.