

IQWiG-Berichte – Nr. 612

**Alectinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(neues Anwendungsgebiet)**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-67
Version: 1.0
Stand: 28.03.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-67

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Vanessa Voelskow
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Thomas Kaiser
- Inga Overesch
- Cornelia Rüdiger
- Anke Schulz

Schlagwörter: Alectinib, Karzinom – Nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02075840

Keywords: Alectinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02075840

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	39
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	40
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	42
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	42
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	42
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	42
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	42
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	43
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	43
2.7.2.3.2 Studienpool	44

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	44
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	45
2.7.2.4.3	Ergebnisse	46
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	53
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	53
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	53
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	53
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	53
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	54
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	54
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	54
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	54
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	54
3	Kosten der Therapie	55
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	55
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	59
3.2.1	Behandlungsdauer	59
3.2.2	Verbrauch	59
3.2.3	Kosten.....	59
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	59
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60

3.2.6	Versorgungsanteile	60
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	60
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	61
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	61
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	62
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
5	Literatur	65
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ALEX	69
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	81
Anhang C	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Alectinib.....	3
Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Alectinib.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	18
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (endpunktübergreifend) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	20
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	21
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	23
Tabelle 15: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	31
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Crizotinib	34
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib.....	39
Tabelle 18: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
Tabelle 19: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	61
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	62
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	63
Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 8 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	81
Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	83
Tabelle 24: Häufige schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	84
Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib..	70
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	71
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	71
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	72
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	72
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Bluthusten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	73
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	73
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	74
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	74
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	75
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	75
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 7 Punkte – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	76
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	76
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	77

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	77
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib..	78
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	78
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib..	79
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	79
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib.....	80

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for proprietary medicinal Products
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HGG	High-Grade Gliomas (hochgradige Gliome)
IRC	Independent Review Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal important Difference
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standard MedDRA Query (Standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein

Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alectinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Alectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	Crizotinib
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool

In die Nutzenbewertung von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib wird die Studie ALEX eingeschlossen. Bei der Studie ALEX handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Alectinib mit Crizotinib.

Charakteristika der Studie ALEX

In die Studie wurden systemisch nicht vorbehandelte Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem (Stadium IIIB) beziehungsweise metastasierendem (Stadium IV) NSCLC mit oder ohne asymptomatischen Hirnmetastasen und einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Alectinib (N = 152) oder mit Crizotinib (N = 151) zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten hatten zu mehr als die Hälfte (etwa 60 %) zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression (systemische Progression und / oder symptomatische ZNS-Progression), inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod behandelt. Patientinnen und Patienten mit isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress konnten die Behandlung mit Alectinib oder Crizotinib nach lokaler Therapie der Metastase (z. B. stereotaktische Radiotherapie oder Operation) im Ermessen des Prüfarztes fortführen bis zum systemischen Progress und / oder symptomatischem ZNS-Progress.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). In der Studie ALEX wurden die Symptomatik, der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bis zu 6 Monate über das Behandlungsende hinaus erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossene Studie ALEX als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Dabei wurden die Symptome beziehungsweise Symptomkomplexe Dyspnoe und Schmerzen durch beide Fragebogen erhoben. Ausgewertet wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Dabei lagen für alle Endpunkte Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor, für Symptome, die spezifisch für das Lungenkarzinom sind, lagen auch Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor.

Für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigen sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Ebenso zeigt sich für das Symptom Dysphagie, erhoben mittels EORTC QLQ-LC13, für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Dysphagie jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Für das Symptom Bluthusten zeigt sich für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Für Dyspnoe, erhoben mittels EORTC QLQ-LC13, zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Für die weiteren Symptome erhoben über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die weiteren Symptome jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erfasst über die EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Ausgewertet wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Dabei lagen für alle Endpunkte Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor, für den globalen Gesundheitsstatus und die kognitive Funktion lagen außerdem Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- spezifische UEs

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen, gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), Erkrankungen des Nervensystems sowie Torsade de pointes / QT-Verlängerung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

Dabei liegt für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Für die Endpunkte Myalgie sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für den Endpunkt Myalgie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergibt sich dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, zum Teil für einzelne Subgruppen.

In der vorliegenden Bewertung basiert der Zusatznutzen hauptsächlich auf einer Verringerung einiger Nebenwirkungen. Die Ergebnisse der mittels EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö sowie Appetitverlust weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE). Es ist unklar, ob und inwiefern diese positiven Effekte von Alectinib Ausdruck eines Verhinderns bzw. Hinauszögerns von Symptomen verbunden mit ZNS-Metastasen oder von Nebenwirkungen der Vergleichstherapie sind.

Dem gegenüber stehen außer negativen Effekten bei anderen Nebenwirkungen auch negative Effekte bei den krankheitsspezifischen Symptomen Bluthusten und Dyspnoe. Zum Gesamtüberleben zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Alectinib.

Zusammenfassend gibt es für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib.

Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	Crizotinib	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Alectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	Crizotinib
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alectinib (Stand zum 01.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Alectinib (letzte Suche am 02.10.2017)
- Suche in Studienregistern zu Alectinib (letzte Suche am 04.10.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Alectinib (letzte Suche am 09.01.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie BO28984 (ALEX ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ALEX	RCT, offen, parallel	systemisch nicht vorbehandelte ^b Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit ALK-positivem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem (Stadium IIIB) bzw. metastasierendem (Stadium IV) NSCLC mit oder ohne asymptomatischen Hirnmetastasen, ECOG- PS von 0–2	Alectinib (N = 152) Crizotinib (N = 151)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Progress ^c , inakzeptable Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	98 Zentren in: Ägypten, Australien, Bosnien- Herzegowina, Brasilien, Chile, China, Costa Rica, Frankreich, Großbritannien, Guatemala, Hongkong, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Serbien, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, USA 08/2014–laufend 1. Datenschnitt: 09.02.2017 ^d 2. Datenschnitt: 09.05.2017 ^e	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Ganzhirnbestrahlung oder Gamma-Knife-Strahlenbehandlung waren als Vorbehandlung gegen Hirnmetastasen erlaubt unter der Voraussetzung, dass die Therapie 14 Tage vor Studienbeginn abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten klinisch stabil waren.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress konnten die Behandlung mit Alectinib oder Crizotinib nach lokaler Therapie der Metastase (z. B. stereotaktische Radiotherapie oder Operation) im Ermessen des Prüfarztes fortführen bis zum systemischen Progress und / oder symptomatischem ZNS-Progress. Nach Absetzen der Studienmedikation lag die Entscheidung über eine weitere Behandlung ebenfalls im Ermessen des Prüfarztes und sollte im Einklang mit der lokalen Praxis stehen.</p> <p>d: primäre Analyse nach 164 Progressionsereignissen</p> <p>e: zusätzliche Analyse der Schadenendpunkte angefordert durch die FDA</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Intervention	Vergleich		
ALEX	Alectinib 600 mg 2-mal täglich, oral, jeweils morgens und abends zu den Mahlzeiten Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich ^a ; Dosisreduktionen in Schritten von 150 mg bis minimal 300 mg 2-mal täglich	Crizotinib 250 mg 2-mal täglich, oral, jeweils morgens und abends zu oder unabhängig von den Mahlzeiten Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit möglich ^a ; bei Dosisreduktionen zunächst herabsetzen auf 2-mal täglich 200 mg, bei weiterer Notwendigkeit auf 1-mal täglich 250 mg		
<p><u>Vor- und Begleitbehandlung:</u></p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapien für fortgeschrittenes oder rezidivierendes (Stadium IIIB) bzw. metastasierendes (Stadium IV) NSCLC ▪ starke CYP3A Induktoren oder Inhibitoren innerhalb 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Vortherapie vor Beginn der Studienmedikation <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antikoaganzien, und Antithrombotika (d. h. Cumarinderivate, unfraktionierte oder niedermolekulare Heparine, Acetylsalicylsäure [≤ 325 mg täglich] und Clopidogrel) ▪ Paracetamol (bis zu 2 g täglich) ▪ Magen-pH-Wert steigernde Arzneimittel (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Blocker, Antacida) ▪ lokale Therapien (z. B. stereotaktische Radiotherapie oder Operation) bei isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress (z. B. neue ZNS-Oligometastasen) ▪ palliative Strahlentherapie gegen Knochenläsionen oder zur Schmerzkontrolle^b <p>Mit Vorsicht angewendet oder vermieden werden sollten</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Substrate des BCRP- oder P-gp-Transporters und solche, die einen engen therapeutischen Index (z. B. Digoxin, Methotrexat) haben </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A-Substrate mit engem therapeutischen Index ▪ Substrate des P-gp-Transporters (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin) ▪ Wirkstoffe, die Bradykardie verursachen (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker nicht vom Dihydropyridintyp, Clonidin, Digoxin) ▪ Substrate, die über CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1 metabolisiert werden </td> </tr> </table> <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Antitumorthérapien ▪ starke CYP3A Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Johanniskraut) oder CYP3A Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) einschließlich Grapefruit und Grapefruit-Saft ▪ QT-Intervall verlängernde Substanzen für alle Patientinnen und Patienten innerhalb der 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und während der Studie im Crizotinib-Arm ▪ systemische Immunsuppressiva, zytotoxische oder chemotherapeutische Wirkstoffe, Ergotderivate, Probenecid, Gallensäurebinder ▪ systemische Chemotherapie ▪ Strahlentherapie/Radionuklidtherapie ▪ andere experimentelle Medikation (außer während der Nachbeobachtung) 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Substrate des BCRP- oder P-gp-Transporters und solche, die einen engen therapeutischen Index (z. B. Digoxin, Methotrexat) haben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A-Substrate mit engem therapeutischen Index ▪ Substrate des P-gp-Transporters (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin) ▪ Wirkstoffe, die Bradykardie verursachen (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker nicht vom Dihydropyridintyp, Clonidin, Digoxin) ▪ Substrate, die über CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1 metabolisiert werden
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Substrate des BCRP- oder P-gp-Transporters und solche, die einen engen therapeutischen Index (z. B. Digoxin, Methotrexat) haben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A-Substrate mit engem therapeutischen Index ▪ Substrate des P-gp-Transporters (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin) ▪ Wirkstoffe, die Bradykardie verursachen (z. B. Betablocker, Calciumkanalblocker nicht vom Dihydropyridintyp, Clonidin, Digoxin) ▪ Substrate, die über CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1 metabolisiert werden 			

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

<p>a: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen vorgenommen.</p> <p>b: Ist palliative Bestrahlung wegen Knochenmetastasen angezeigt, sollte die Bestrahlung innerhalb 24 Stunden nach der letzten Dosis von Alectinib gestartet werden. Wiederaufnahme der Therapie mit Alectinib nur bei einer Strahlentoxizität von \leq Grad 1.</p> <p>BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein; CYP: Cytochrom P450; d. h.: das heißt; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UGT1A1: Uridindiphosphat (UDP)-Glukuronyltransferase 1-A1; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem</p>

Bei der Studie ALEX handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Alectinib mit Crizotinib. In die Studie wurden systemisch nicht vorbehandelte Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem (Stadium IIIB) beziehungsweise metastasierendem (Stadium IV) NSCLC mit oder ohne asymptomatischen Hirnmetastasen und einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 eingeschlossen. Eine vorherige Ganzhirnbestrahlung oder Gamma-Knife-Strahlenbehandlung bei Hirnmetastasen war erlaubt.

Die Patientinnen und Patienten (N = 303) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Alectinib (N = 152) oder mit Crizotinib (N = 151) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch), dem Allgemeinzustand nach ECOG-PS (0 oder 1 / 2) und dem Metastasen-Status im zentralen Nervensystem (ZNS) zu Studienbeginn (ja / nein).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen [3,4]. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression (systemische Progression und / oder symptomatische ZNS-Progression), inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod behandelt. Patientinnen und Patienten mit isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress konnten die Behandlung mit Alectinib oder Crizotinib nach lokaler Therapie der Metastase (z. B. stereotaktische Radiotherapie oder Operation) im Ermessen des Prüfarztes fortführen bis zum systemischen Progress und / oder symptomatischem ZNS-Progress. Nach Absetzen der Studienmedikation lag die Entscheidung über eine weitere Behandlung ebenfalls im Ermessen des Prüfarztes und sollte im Einklang mit der lokalen Praxis stehen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Es liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (09.02.2017): primäre Analyse nach 164 Progressionsereignissen
- 2. Datenschnitt (09.05.2017): zusätzliche Analyse der Schadenendpunkte

Die primäre Analyse nach 164 Progressionsereignissen (1. Datenschnitt) war geplant, die zusätzliche Analyse der Schadenendpunkte (2. Datenschnitt) durch die Food and Drug Administration (FDA) angefordert. Eine Interimsanalyse war nicht geplant. Für die Nutzenbewertung liegen ausschließlich für die Nebenwirkungen Daten zu beiden Datenschnitten vor, für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte nur zum 1. Datenschnitt. Da sich der Zeitpunkt der beiden Datenschnitte nur um 3 Monate unterscheidet, ergibt sich hieraus jedoch kein relevanter Einfluss auf die Aussagesicherheit. Wo verfügbar, werden für die Nutzenbewertung die Daten des letzten Datenschnitts herangezogen, sonst die des 1. Datenschnitts.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ALEX	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Versterben von etwa 50 % der Patientinnen und Patienten oder Beendigung der Studie durch Sponsor
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30) Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	zunächst alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression ^a ; danach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Therapieabbruch wegen Krankheitsprogression: zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende; danach alle 8 Wochen bis 6 Monate nach Behandlungsende ▪ bei Therapieabbruch aus anderen Gründen als Krankheitsprogression: alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression; bei Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsende dann alle 8 Wochen bis 6 Monate nach Behandlungsende
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zur Behandlungsabschlussvisite 4 Wochen nach Behandlungsende
<p>a: Bei isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress und Fortführung der Studienmedikation nach lokaler Therapie sollte der Fragebogen weiterhin alle 4 Wochen bis zu einem Therapieabbruch wegen systemischen Progresses und / oder symptomatischen ZNS-Progresses ausgefüllt werden.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

In der Studie ALEX wurden zwar die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über das Behandlungsende hinaus erhoben. Dennoch sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 6 Monate erhoben wurden. Dies gilt auch für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Beobachtung bis 4 Wochen nach Therapieende). Um eine verlässlichere Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie Charakteristika Kategorie	Alectinib	Crizotinib
Studie ALEX	N ^a = 152	N ^a = 151
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (12)	54 (14)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	58 / 42
Ethnie, n (%)		
weiß	76 (50,0)	75 (49,7)
asiatisch	69 (45,4)	69 (45,7)
andere ^b	7 (4,6)	7 (4,6)
Region, n (%)		
Westeuropa	30 (19,7)	28 (18,5)
Asien	67 (44,1)	57 (37,7)
USA	11 (7,2)	13 (8,6)
andere	44 (28,9)	53 (35,1)
Raucherstatus, n (%)		
aktiver Raucher	12 (7,9)	5 (3,3)
Exraucher	48 (31,6)	48 (31,8)
Nieraucher	92 (60,5)	98 (64,9)
Zeit seit Erstdiagnose [Monate], MW (SD)	7,4 (16,86)	6,6 (17,26)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	136 (89,5)	142 (94,0)
andere	16 (10,5)	9 (6,0)
Erkrankungsstadium zu Studienbeginn, n (%)		
IIIB	4 (2,6)	6 (4,0)
IV	148 (97,4)	145 (96,0)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	43 (28,3)	54 (35,8)
1	99 (65,1)	87 (57,6)
2	10 (6,6)	10 (6,6)
Hirnmetastasen ^c zu Studienbeginn, n (%)		
ja	64 (42,1)	58 (38,4)
nein	88 (57,9)	93 (61,6)
Frühere Strahlenbehandlung des Gehirns ^d		
ja	26 (17,1)	21 (13,9)
nein	126 (82,9)	130 (86,1)
Therapieabbruch (2. Datenschnitt), n (%)	71 (46,7)	111 (73,5)
Studienabbruch (2. Datenschnitt), n (%)	56 (36,8)	76 (50,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: bestehend aus: Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, schwarz oder Afroamerikaner, Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifische Insulaner sowie unbekannt</p> <p>c: messbare und nicht messbare; erhoben durch ein IRC</p> <p>d: abgeschlossen mindestens 14 Tage vor Studieneinschluss mit klinisch stabilem Zustand</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC: Independent Review Committee; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Armen Alectinib und Crizotinib hinreichend vergleichbar. Die Diagnose des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC lag bei ihnen zu Studienbeginn im Durchschnitt etwa 7 Jahre zurück. Sie befanden sich fast alle im Erkrankungsstadium IV, mehr als die Hälfte (etwa 60 %) hatte zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten war asiatisch (etwa 46 %), wobei es keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnie gibt.

Im Crizotinib-Arm hatten mehr Patientinnen und Patienten als im Alectinib-Arm zum 2. Datenschnitt die Therapie (Crizotinib: 74 % vs. Alectinib: 47 %) oder die Studie (Crizotinib: 50 % vs. Alectinib: 37 %) abgebrochen.

Mittlere und mediane Behandlungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten in der Studie ALEX.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Alectinib	Crizotinib
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
ALEX	N = 152	N = 151
Behandlungsdauer [Monate] (2. Datenschnitt) ^a		
Median [Min; Max]	20,6 [0; 32]	10,8 [0; 30]
Mittelwert (SD)	16,6 (9,9)	12,8 (8,7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		k. A.
Morbidität		k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
a: Für den 1. Datenschnitt waren die mediane [minimale; maximale] Behandlungsdauer 17,9 [0; 29] im Alectinib-Arm bzw. 10,7 [0; 27] im Crizotinib-Arm und Mittelwert und Standardabweichung 15,0 (8,7) im Alectinib-Arm bzw. 11,8 (7,7) im Crizotinib-Arm.		
k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war in der Studie ALEX im Alectinib-Arm mit 20,6 Monaten fast doppelt so lang wie im Crizotinib-Arm mit 10,8 Monaten. Der Unterschied in der Behandlungsdauer ist auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten zurückzuführen, hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression sowie in geringerem Umfang wegen Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod.

Im Dossier liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern einzelner Endpunkte vor. Es wird aber angenommen, dass zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer besteht (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (endpunktübergreifend) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALEX	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossene Studie ALEX als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a und EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	SUEs	Abbruch wegen UEs	schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	spezifische UEs ^c
ALEX	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
b: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
c: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC in UE), „Augenerkrankungen“ (SOC in UE), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (SOC in UE), „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließl. Zysten und Polypen)“ (SOC in UE), „Erkrankungen des Nervensystems“ (SOC in UE), „Myalgie“ (PT in UE), „Torsade des pointes / QT-Verlängerung“ (SMQ).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Studienbene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a und EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	SUEs	Abbruch wegen UEs	schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	spezifische UEs ^c
ALEX	N	N	H ^{d, e, f}	H ^{d, e, f}	H ^{d, e, f}	H ^f	H ^e	H ^f	H ^f

a: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
b: Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
c: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC in UE), „Augenerkrankungen“ (SOC in UE), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (SOC in UE), „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierbare Neubildungen (einschließl. Zysten und Polypen)“ (SOC in UE), „Erkrankungen des Nervensystems“ (SOC in UE), „Myalgie“ (PT in UE), „Torsade des pointes / QT-Verlängerung“ (SMQ).
d: Hoher Anteil (> 30 %) an in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten. Hinweise auf ein systematisches Fehlen von Werten liegen jedoch nicht vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.4.2).
e: fehlende Verblindung in Verbindung mit subjektiver Komponente des Endpunkts
f: potenziell informative Zensurierung bzw. Verkürzung der Beobachtungsdauern
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Die Ergebnisse für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs und schwere UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 haben allein aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern beziehungsweise der damit einhergehenden potenziell informativen Zensurierung ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte zu Abbruch wegen UE, Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität führt die fehlende Verblindung in Verbindung mit einer subjektiven Komponente der Endpunkte zu hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bzw. trägt zum hohen Verzerrungspotenzial bei. Die Ergebnisse aller Endpunkte, die per

Fragebogen erhoben wurden, haben insbesondere aufgrund des hohen Anteils an in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patientinnen und Patienten (> 30 %), der regelhaft die Nichtverwertbarkeit solcher Daten begründet, ein hohes Verzerrungspotenzial (siehe auch Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3). In der vorliegenden Datenkonstellation sind die Ergebnisse jedoch dennoch interpretierbar, da die statistisch signifikanten Ergebnisse aus EORTC-Erhebungen in dieselbe Richtung weisen wie die Ergebnisse verwandter Nebenwirkungskomplexe (in deren Auswertung ohne hohen Zensierungsanteil zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten noch unter Beobachtung eingingen). Es wird somit angenommen, dass die Werte zu Studienbeginn nicht systematisch fehlen und deshalb eine etwaige Verzerrung für alle Endpunkte mit dieser Problematik noch vertretbar ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund der dadurch bedingten Unklarheit über Lage und Breite des Konfidenzintervalls allerdings nicht quantifizierbar.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials stimmt im Ergebnis nur teilweise mit der Einschätzung des pU überein, der das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen gemeinsam als niedrig bewertet.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Alectinib mit Crizotinib in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven befinden sich soweit verfügbar in Anhang A. Ergebnisse zu häufigen UE sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie Endpunktkategorie Instrument Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ALEX					
Mortalität (1. Datenschnitt)					
Gesamtüberleben	152	n. e. [n. e.; n. e.] ^c 35 (23,0)	151	n. e. [n. e.; n. e.] ^c 40 (26,5)	0,76 [0,48; 1,20]; 0,241
Morbidität (1. Datenschnitt)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)					
<i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung^{d, e}</i>					
Dyspnoe	152	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (17,1)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (9,9)	1,66 [0,88; 3,15]; 0,114
Fatigue	152	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (21,7)	151	n. e. [9,4; n. e.] 38 (25,2)	0,74 [0,46; 1,19]; 0,208
<i>Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d</i>					
Schmerzen	152	11,0 [5,6; 25,8] 54 (35,5)	151	10,0 [5,6; 13,1] 56 (37,1)	0,86 [0,59; 1,25]; 0,418
Schlaflosigkeit	152	25,8 [25,8; n. e.] 34 (22,4)	151	21,0 [12,6; n. e.] 37 (24,5)	0,81 [0,50; 1,30]; 0,379
Diarrhö	152	21,0 [12,8; n. e.] 42 (27,6)	151	2,7 [1,6; 3,7] 73 (48,3)	0,28 [0,19; 0,42]; < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	152	15,7 [9,2; n. e.] 49 (32,2)	151	1,9 [1,0; 4,4] 68 (45,0)	0,41 [0,28; 0,60]; < 0,001
Appetitverlust	152	n. e. [21,1; n. e.] 32 (21,1)	151	13,3 [5,4; n. e.] 48 (31,8)	0,44 [0,28; 0,70]; < 0,001
Verstopfung	152	1,8 [1,0; 3,6] 70 (46,1)	151	1,7 [1,0; 2,8] 74 (49,0)	0,81 [0,58; 1,12]; 0,181
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)					
<i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung^{d, e}</i>					
Dyspnoe	152	22,8 [11,8; n. e.] 42 (27,6)	151	n. e. [21,0; n. e.] 24 (15,9)	1,76 [1,05; 2,92]; 0,029
Husten	152	n. e. [24,0; n. e.] 16 (10,5)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,3)	0,88 [0,44; 1,74]; 0,704
Schmerzen (Thorax)	152	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (7,2)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,3)	0,51 [0,24; 1,10]; 0,080
Schmerzen (Arm / Schulter)	152	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (18,4)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (11,9)	1,43 [0,79; 2,61]; 0,238

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Instrument Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</i>					
Bluthusten	152	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (7,9)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (2,0)	3,33 [0,93; 11,83]; 0,049 ^f
Schmerzen (andere)	152	18,3 [9,4; n. e.] 45 (29,6)	151	7,6 [5,7; 18,2] 50 (33,1)	0,78 [0,52; 1,17]; 0,220
Mundschmerzen	152	23,3 [11,8; n. e.] 42 (27,6)	151	15,2 [7,2; n. e.] 43 (28,5)	0,77 [0,50; 1,19]; 0,231
Dysphagie	152	n. e. [22,7; n. e.] 31 (20,4)	151	10,2 [8,1; n. e.] 43 (28,5)	0,49 [0,30; 0,79]; 0,003
periphere Neuropathie	152	8,3 [4,7; 17,2] 54 (35,5)	151	5,3 [2,6; 10,9] 62 (41,1)	0,74 [0,51; 1,06]; 0,101
Alopezie	152	14,8 [11,8; n. e.] 46 (30,3)	151	18,0 [11,8; n. e.] 38 (25,2)	1,10 [0,72; 1,70]; 0,654
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^g)					
<i>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</i>					
7 Punkte	152	9,0 [3,7; 14,8] 59 (38,8)	151	7,9 [2,9; 15,5] 57 (37,7)	0,97 [0,67; 1,40]; 0,861
10 Punkte	152	11,0 [6,2; 21,1] 55 (36,2)	151	10,2 [5,6; 20,0] 52 (34,4)	0,95 [0,65; 1,39]; 0,788
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt)					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^h					
<i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung^{e, h}</i>					
globaler Gesundheitsstatus	152	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (11,2)	151	n. e. [n. e.; n. e.] 20 (13,2)	0,72 [0,38; 1,39]; 0,326
kognitive Funktion	152	n. e. [14,5; n. e.] 40 (26,3)	151	20,0 [9,5; n. e.] 39 (25,8)	0,85 [0,55; 1,33]; 0,490
<i>Zeit bis zur 1. Verschlechterung^h</i>					
körperliche Funktion	152	10,1 [5,1; n. e.] 51 (33,6)	151	17,3 [6,5; n. e.] 47 (31,1)	1,07 [0,72; 1,60]; 0,736
Rollenfunktion	152	5,6 [3,4; 9,5] 61 (40,1)	151	10,2 [4,9; 14,6] 54 (35,8)	1,16 [0,80; 1,68]; 0,431
emotionale Funktion	152	n. e. [11,8; n. e.] 40 (26,3)	151	17,3 [9,9; n. e.] 41 (27,2)	0,80 [0,52; 1,24]; 0,324
soziale Funktion	152	8,6 [5,1; 14,3] 56 (36,8)	151	7,6 [2,9; 17,6] 53 (35,1)	0,90 [0,62; 1,31]; 0,577

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Instrument Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt)					
UEs (ergänzend dargestellt)	152	k. A. 147 (96,7)	151	k. A. 147 (97,4)	–
SUEs	152	k. A. 46 (30,3)	151	k. A. 45 (29,8)	0,98 [0,65; 1,48] ⁱ ; 0,917 ^j
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	152	k. A. 68 (44,7)	151	k. A. 77 (51,0)	0,80 [0,58; 1,12] ⁱ ; 0,187 ^j
Abbruch wegen UEs	152	k. A. 18 (11,8)	151	k. A. 19 (12,6)	RR ^k : 0,94 [0,51; 1,72]; 0,897
spezifische UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	152	k. A. 87 (57,2)	151	k. A. 121 (80,1)	0,44 [0,34; 0,58] ⁱ ; < 0,001 ^j
Augenerkrankungen	152	k. A. 13 (8,6)	151	k. A. 52 (34,4)	0,20 [0,11; 0,37] ⁱ ; < 0,001 ^j
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	152	k. A. 17 (11,2)	151	k. A. 6 (4,0)	2,86 [1,13; 7,24] ⁱ ; 0,021 ^j
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierter Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	152	k. A. 0 (0,0)	151	k. A. 3 (2,0)	-; 0,047 ^j
Erkrankungen des Nervensystems	152	k. A. 44 (28,9)	151	k. A. 69 (45,7)	0,52 [0,35; 0,75] ⁱ ; < 0,001 ^j
Myalgie	152	k. A. 24 (15,8)	151	k. A. 3 (2,0)	8,39 [2,53; 27,88] ⁱ ; < 0,001 ^j
Torsade de pointes / QT-Verlängerung	152	k. A. 0 (0,0)	151	k. A. 8 (5,3)	-; 0,004 ^j

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

<p>a: stratifiziertes Cox-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja / nein)</p> <p>b: stratifizierter Log-Rank Test mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja / nein)</p> <p>c: Median [Q1; Q3] der Zeit bis zum Ereignis in Monaten: n. e. [19,9; n. e.] (Alectinib) und n. e. [17,1; n. e.] (Crizotinib)</p> <p>d: Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>e: bestätigt definiert als Verschlechterung über mindestens 2 aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von 5 Wochen nach initialer Verschlechterung</p> <p>f: Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank Test, primäre Methode) und 95 %-KI (Cox-Modell, nicht primäre Methode) wegen unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>g: Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um 7 bzw. 10 Punkte</p> <p>h: Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>i: unstratifiziertes Cox-Modell</p> <p>j: unstratifizierter Log-Rank Test</p> <p>k: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach [5])</p> <p>l: Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da diese nicht informativ sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal ein Hinweis und für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie spezifische UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aufgrund eines numerisch positiven Trends für Alectinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Dabei wurden die Symptome

beziehungsweise Symptomkomplexe Dyspnoe und Schmerzen durch beide Fragebogen erhoben. Ausgewertet wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Dabei lagen für alle Endpunkte Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor, für Symptome, die spezifisch für das Lungenkarzinom sind, lagen auch Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor.

Zunächst werden die Symptome beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zeigten.

Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust (jeweils EORTC QLQ-C30), Dysphagie (EORTC QLQ-LC13)

Für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigen sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Ebenso zeigt sich für das Symptom Dysphagie, erhoben mittels EORTC QLQ-LC13, für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Dysphagie jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Bluthusten (EORTC QLQ-LC13)

Für das Symptom Bluthusten liegt aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden eine Diskrepanz zwischen dem p-Wert und dem 95 %-Konfidenzintervall vor. Der Log-Rank Test zur Berechnung des p-Wertes wurde im statistischen Analyseplan als primäre Methode a priori festgelegt, weshalb die Aussage zum Zusatznutzen auf Basis des p-Wertes getroffen wird. Hier zeigt sich für das Symptom Bluthusten für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für das Symptom Bluthusten als nicht signifikant unterschiedlich ansieht.

Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Das Symptom Dyspnoe wird in beiden eingesetzten EORTC-Fragebogen erhoben. Für Dyspnoe, erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 über eine einzelne Frage, zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; ein Zusatznutzen ist hierfür somit nicht belegt. Im EORTC QLQ-LC13 dagegen wird Dyspnoe über 3 verschiedene Fragen erhoben, die Erhebung ist damit differenzierter und spezifischer für die Grunderkrankung NSCLC. Für Dyspnoe, erhoben

mittels EORTC-QLQ-LC13, zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU.

Weitere Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Für die weiteren Symptome zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die weiteren Symptome jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erfasst über die EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Ausgewertet wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Dabei lagen für alle Endpunkte Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor, für den globalen Gesundheitsstatus und die kognitive Funktion lagen außerdem Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht im Ergebnis der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen, gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), Erkrankungen des Nervensystems sowie Torsade de pointes / QT-Verlängerung

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen, gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), Erkrankungen des Nervensystems sowie Torsade de pointes / QT-Verlängerung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

Dabei liegt für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Myalgie

Für die Endpunkte Myalgie sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für den Endpunkt Myalgie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergibt sich dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

Dies entspricht teilweise der Einschätzung des pU, der auf Basis einiger UEs für diese gemeinsam einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Dabei betrachtet er in Übereinstimmung mit der Nutzenbewertung die UE Verlängerung des QT-Intervalls und

Myalgie, wovon er die Myalgie mit Verweis auf den Schweregrad der Ereignisse als nicht klinisch bedeutsam ansieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65, ≥ 65)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- geografische Region (Westeuropa, USA, Asien, andere)
- ECOG-PS (0 oder 1, 2)
- ZNS-Metastasen zu Studienbeginn nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) und einem Independent Review Committee (IRC) (ja, nein)
- Frühere Strahlentherapie des Gehirns (ja, nein)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für Endpunkte zu Nebenwirkungen waren lediglich Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Geschlecht, Alter, Region und ECOG-PS verfügbar.

Die Subgruppenanalysen für die per Fragebogen erhobenen Endpunkte sind unvollständig, nur für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung liegen solche vor. Zudem ist bei den Endpunkten, die per Fragebogen erhoben wurden, ein hoher Anteil (> 30 %) an Patientinnen und Patienten in den Auswertungen unberücksichtigt geblieben. Aus diesen Gründen werden Subgruppenanalysen dazu nicht betrachtet.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
ALEX						
Gastrointestinale Erkrankungen						
Geschlecht						
Männer	68	k. A. 40 (58,8)	64	k. A. 44 (68,8)	0,66 [0,43; 1,01]	0,062
Frauen	84	k. A. 47 (56,0)	87	k. A. 77 (88,5)	0,32 [0,22; 0,47]	< 0,001
					Interaktion:	0,016 ^c
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Alter						
< 65 Jahre	115	k. A. 14 (12,2)	118	k. A. 2 (1,7)	7,39 [1,68; 32,51]	0,002
≥ 65 Jahre	37	k. A. 3 (8,1)	33	k. A. 4 (12,1)	0,65 [0,15; 2,90]	0,568
					Interaktion:	0,018 ^c
Erkrankungen des Nervensystems						
Alter						
< 65 Jahre	115	k. A. 39 (33,9)	118	k. A. 47 (39,8)	0,75 [0,49; 1,15]	0,195
≥ 65 Jahre	37	k. A. 5 (13,5)	33	k. A. 22 (66,7)	0,12 [0,04; 0,32]	< 0,001
					Interaktion:	< 0,001 ^c
ECOG-PS						
0/1	142	k. A. 39 (27,5)	141	k. A. 66 (46,8)	0,47 [0,31; 0,69]	< 0,001
2	10	k. A. 5 (50,0)	10	k. A. 3 (30,0)	2,84 [0,66; 12,17]	0,144
					Interaktion:	0,031 ^c
a: unstratifiziertes Cox-Modell b: unstratifizierter Log-Rank-Test c: p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib, wohingegen für Männer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alectinib. Für Männer liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Männer damit nicht belegt.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib, wohingegen für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und ECOG-PS vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib, während für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib, wohingegen für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

Da zur Untersuchung der Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen Alter und ECOG-PS jedoch keine Daten vorliegen, werden zur Ableitung eines Zusatznutzens die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Die Ableitung von Aussagen für einzelne Subgruppen weicht vom Vorgehen des pU ab, der die spezifischen UEs nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht und deshalb für sie keine Aussage zum Vorliegen von Effektmodifikationen macht.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu UEs

Aus dem Dossier geht nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Die Einordnung wird deshalb nachfolgend begründet.

Für die Endpunkte zur Symptomatik des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 gibt es im Dossier keinen Hinweis, dass es sich um schwere oder schwerwiegende Symptome handelt. Diese Endpunkte werden daher als nicht schwer beziehungsweise nicht schwerwiegend eingestuft. Die spezifischen UEs werden, bis auf Torsade de pointes / QT-Verlängerung, ebenfalls der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da diese – beziehungsweise die in diese Endpunkte eingehenden UEs – überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren. Der Endpunkt Torsade de pointes / QT-Verlängerung wird dagegen, da es sich hierbei in der Mehrzahl um schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3) handelt, der Kategorie schwerwiegend / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Crizotinib

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,76 [0,48; 1,20]; p = 0,241	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)		
<i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</i>		
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,66 [0,88; 3,15]; p = 0,114	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,74 [0,46; 1,19]; p = 0,208	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<i>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</i>		
Schmerzen	Median: 11,0 vs. 10,0 HR: 0,86 [0,59; 1,25]; p = 0,418	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 25,8 vs. 21,0 HR: 0,81 [0,50; 1,30]; p = 0,379	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 21,0 vs. 2,7 HR: 0,28 [0,19; 0,42]; p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
Übelkeit und Erbrechen	Median: 15,7 vs. 1,9 HR: 0,41 [0,28; 0,60]; p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
Appetitverlust	Median: n. e. vs. 13,3 HR: 0,44 [0,28; 0,70]; p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Crizotinib
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Verstopfung	Median: 1,8 vs. 1,7 HR: 0,81 [0,58; 1,12]; p = 0,181	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)		
<i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</i>		
Dyspnoe	Median: 22,8 vs. n. e. HR: 1,76 [1,05; 2,92] HR: 0,57 [0,34; 0,95] ^d p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
Husten	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,88 [0,44; 1,74]; p = 0,704	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Thorax)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,51 [0,24; 1,10]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,43 [0,79; 2,61]; p = 0,238	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<i>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</i>		
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,33 [0,93; 11,83] ^f ; p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
Schmerzen (andere)	Median: 18,3 vs. 7,6 HR: 0,78 [0,52; 1,17]; p = 0,220	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	Median: 23,3 vs. 15,2 HR: 0,77 [0,50; 1,19]; p = 0,231	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	Median: n. e. vs. 10,2 HR: 0,49 [0,30; 0,79]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Crizotinib
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
periphere Neuropathie	Median: 8,3 vs. 5,3 HR: 0,74 [0,51; 1,06]; p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alopezie	Median: 14,8 vs. 18,0 HR: 1,10 [0,72; 1,70]; p = 0,654	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
<i>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</i>		
7 Punkte	Median: 9,0 vs. 7,9 HR: 0,97 [0,67; 1,40]; p = 0,861	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
10 Punkte	Median: 11,0 vs. 10,2 HR: 0,95 [0,65; 1,39]; p = 0,788	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen		
<i>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</i>		
globaler Gesundheitsstatus	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,72 [0,38; 1,39]; p = 0,326	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: n. e. vs. 20,0 HR: 0,85 [0,55; 1,33]; p = 0,490	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<i>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</i>		
körperliche Funktion	Median: 10,1 vs. 17,3 HR: 1,07 [0,72; 1,60]; p = 0,736	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 5,6 vs. 10,2 HR: 1,16 [0,80; 1,68]; p = 0,431	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 17,3 HR: 0,80 [0,52; 1,24]; p = 0,324	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 8,6 vs. 7,6 HR: 0,90 [0,62; 1,31]; p = 0,577	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Crizotinib
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	
Nebenwirkungen			
SUEs	Median: k. A. HR: 0,98 [0,65; 1,48]; p = 0,917	höherer / geringerer Schaden nicht belegt	
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: k. A. HR: 0,80 [0,58; 1,12]; p = 0,187	höherer / geringerer Schaden nicht belegt	
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteil: 11,8 vs. 12,6 RR: 0,94 [0,51; 1,72]; p = 0,897	höherer / geringerer Schaden nicht belegt	
spezifische UEs			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Geschlecht	Männer	Median: k. A. HR: 0,66 [0,43; 1,01] p = 0,062	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
	Frauen	Median: k. A. HR: 0,32 [0,22; 0,47] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen	Median: k. A. HR: 0,20 [0,11; 0,37] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Alter	< 65 Jahre	Median: k. A. HR: 7,39 [1,68; 32,51] HR: 0,14 [0,03; 0,60] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
	≥ 65 Jahre	Median: k. A. HR: 0,65 [0,15; 2,90] p = 0,568	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Crizotinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Median: k. A. HR: - ^g p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen des Nervensystems	Median: k. A. HR: 0,52 [0,35; 0,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Myalgie	Median: k. A. HR: 8,39 [2,53; 27,88] HR: 0,12 [0,04; 0,40] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Torsade de pointes / QT-Verlängerung	Median: k. A. HR: - ^g p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Patienten in der Auswertung (> 30 %) ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar (siehe Abschnitt 2.4.2). d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f: Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank Test, primäre Methode) und 95 %-KI (Cox-Modell, nicht primäre Methode) wegen unterschiedlicher Berechnungsmethoden g: Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da diese nicht informativ sind.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Dysphagie): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptome (Dyspnoe, Bluthusten): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Frauen): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Augenerkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß nicht quantifizierbar ▪ Erkrankungen des Nervensystems: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Myalgie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Torsade de pointes / QT-Verlängerung: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß nicht quantifizierbar 	-

In der Gesamtschau ergeben sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, zum Teil für einzelne Subgruppen.

In der vorliegenden Bewertung basiert der Zusatznutzen hauptsächlich auf einer Verringerung einiger Nebenwirkungen. Die Ergebnisse der mittels EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö sowie Appetitverlust weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE). Es ist unklar, ob und inwiefern diese positiven Effekte von Alectinib Ausdruck eines Verhinderns bzw. Hinauszögerns von Symptomen verbunden mit ZNS-Metastasen oder von Nebenwirkungen der Vergleichstherapie sind.

Dem gegenüber stehen außer negativen Effekten bei anderen Nebenwirkungen auch negative Effekte bei den krankheitsspezifischen Symptomen Bluthusten und Dyspnoe. Zum Gesamtüberleben zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Alectinib.

Zusammenfassend gibt es für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	Crizotinib	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ALEX

F. Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer: study BO28984; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

F. Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer: study BO28984; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

F. Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer: study BO28984; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

F. Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer: study BO28984; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Roche. 90-day safety update report for alectinib (RO5424802) [unveröffentlicht]. 2017.

Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 829-838.

Hoffmann-La Roche. A study comparing alectinib with crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer participants (ALEX): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 28.11.2017 [Zugriff: 11.01.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840>.

F. Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open label study of alectinib versus crizotinib in treatment naïve anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 11.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Alectinib als Erstlinientherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte. Zur Bewertung soll die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden.

Die vom pU genannten Ein- und Ausschlusskriterien sind der Fragestellung angemessen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Sie ist einwandfrei.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die vorgesehenen Tabellen und Module des Dossiers gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials(CONSORT)-Statements ausgefüllt zu haben. Diese Angabe ist zutreffend.

Patientencharakteristika

Der pU führt die Merkmale auf, anhand derer er die Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie ALEX charakterisiert. Diese Merkmale gewährleisten eine weitgehende Charakterisierung der Studienpopulation und wurden lediglich um die Angabe der Zeit seit Erstdiagnose ergänzt.

Endpunkte

Der pU führt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) die von ihm betrachteten aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte auf und gibt an, gegebenenfalls auch deren Validität darzustellen.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 erläutert.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Keiner der genannten methodischen Aspekte bedarf der Kommentierung. Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde neben der eingeschlossenen Studie ALEX keine zusätzliche geeignete Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib besteht aus der Studie ALEX. In dieser RCT wurde Alectinib mit Crizotinib verglichen. Dem pU wird hinsichtlich der Relevanz der Studie ALEX gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign und Population

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU die Studie ALEX ein. Das Studiendesign und die Population beschreibt er hinreichend. In dieser Nutzenbewertung findet sich eine Beschreibung der Studie ALEX in Abschnitt 2.3.2.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass das ALK-positive NSCLC bisher nicht separat in den deutschen Krebsregistern erfasst wurde, da es sich um eine relativ neu erkannte Entität handle. Eine

repräsentative Patientenpopulation ließe sich daher nur durch Literaturbelege bzw. durch vergleichbare Studien im selben Therapiegebiet beschreiben. Anhand verschiedener Merkmale vergleicht der pU die Patientenpopulation der Studie ALEX mit nicht selektierten NSCLC Patientenkollektiven aus Registern und Studien sowie mit Patientenpopulationen von vergleichbaren Erstlinien-Studien im Anwendungsgebiet mit Crizotinib und Ceritinib. Er resümiert, dass die Population der Studie ALEX zu den im Anwendungsgebiet typischen Patientinnen und Patienten passe.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1 und Anhang 4-E).

Die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials deckt alle geforderten Aspekte ab. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie ALEX auf Studienebene als niedrig ein. Auch das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtüberleben bewertet der pU als niedrig. Der Einschätzung des pU wird zugestimmt.

Die fehlende Verblindung der Patientinnen und Patienten ist für den pU der Grund, das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik (erhoben über den EORTC QLQ-LC13 und die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (erhoben über die VAS des EQ-5D) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (erhoben über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) mit „hoch“ zu beurteilen. Dieser Einschätzung wird zugestimmt: allein dieser Aspekt ist dazu geeignet, die Ergebnisse dieser Endpunkte zu verzerren. Unabhängig davon gehen in die Auswertungen dieser Endpunkte über 30 % der Patienten und Patientinnen nur formal ein, werden aber zu Studienbeginn direkt zensiert und tragen somit faktisch keine Information zur Analyse bei. Eine derart große Datenlücke führt in der Regel dazu, dass die Daten nicht verwertbar sind. In diesem Fall liegen jedoch für statistisch signifikante Ergebnisse der Skalen Ergebnisse verwandter Nebenwirkungskomplexe vor, die in dieselbe Richtung weisen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Verzerrung soweit vertretbar ist, dass die Daten zu allen Skalen mit hohem Verzerrungspotenzial noch zur Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen herangezogen werden können (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen gemeinsam als niedrig. Dem wird nicht zugestimmt.

Für keinen Endpunkt werden vom pU Angaben zur Verteilung der tatsächlichen Beobachtungsdauern – etwa in Form von Histogrammen, Kaplan-Meier-Kurven und medianen oder kumulativen Dauern pro Arm – gemacht. Es liegen lediglich die medianen Behandlungsdauern pro Arm vor (2. Datenschnitt: 20,6 Monate Alectinib und 10,8 Monate Crizotinib) sowie die Angabe, dass eine Erhebung der Nebenwirkungen 4 Wochen nach Behandlungsabbruch geplant war. Daraus lässt sich grob ein Verhältnis von 54 % von medianer Beobachtungsdauer von Crizotinib gegenüber Alectinib zum 2. Datenschnitt schätzen. Zudem liegt ein deutlicher Unterschied von Patientinnen und Patienten mit Behandlungsabbruch vor (45 % unter Alectinib und 70 % unter Crizotinib ohne Todesfälle, bzw. 34 % unter Alectinib und 57 % unter Crizotinib ohne Todesfälle und ohne Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis), wobei die Gründe für einen Behandlungsabbruch potenziell informativ für Nebenwirkungsendpunkte sind. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die SUEs, die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und die spezifischen UEs als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE wird aufgrund der fehlenden Verblindung in Verbindung mit der subjektiven Komponente des Endpunkts als hoch eingeschätzt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie ALEX ist er definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt beurteilt und IRC beurteilt): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in der Studie ALEX definiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jedweder Ursache. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte dabei entweder durch den Prüfarzt (primärer Endpunkt) oder ein IRC (sekundärer Endpunkt) auf Basis radiologischer Befunde gemäß RECIST-Kriterien in der Version 1.1. Der pU wertete als zusätzliche Analyse zum PFS die Zeit bis zur Folgetherapie (medikamentöse Therapie oder Radiotherapie) aus.

Zur Darlegung der Patientenrelevanz verweist der pU auf die European Medicines Agency (EMA) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Zudem beschreibt er das möglichst lange Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression als ein vordergründiges Therapieziel von NSCLC-Patientinnen und Patienten und weist darauf hin,

dass das Fortschreiten der Grunderkrankung eine Symptomverschlechterung oder Beeinträchtigung durch neue Symptome impliziert. Die Zeit bis zur Folgetherapie sieht er sowohl für die Patientinnen und Patienten als auch für den behandelnden Arzt als relevant an und begründet dies mit den häufig damit verbundenen Nebenwirkungen und Folgekomplikationen. Durch den Zusammenhang der Zeit bis zur Folgetherapie mit dem PFS sei auch das PFS nicht nur für die Patientinnen und Patienten, sondern auch für den behandelnden Arzt relevant.

Die Operationalisierung des PFS in der Studie ALEX stützt sich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von Patientinnen und Patienten wahrgenommene Symptomatik. Das PFS in der vorliegenden Operationalisierung ist somit nicht patientenrelevant. Die Auswertung der Zeit bis zur Folgetherapie ist zur Erfassung damit einhergehender Nebenwirkungen bzw. Folgekomplikationen nicht geeignet. Mögliche Vorteile von Alectinib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, ist eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch der Studienmedikation hinaus notwendig. Der Gesundheitszustand, die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie ALEX zumindest 6 Monate über das Therapieende und somit den Progress hinaus erhoben.

- Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens): nicht eingeschlossen

Die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgte anhand bildgebender Verfahren (RECIST 1.1) und somit nicht basierend auf patientenrelevanten Kriterien. Diese Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Zeit bis zum ZNS-Progress: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress war in der Studie ALEX definiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression im ZNS, beurteilt durch ein IRC mithilfe von zum einen RECIST und zum anderen Response-Assessment-in-Neuro-Oncology(RANO)-Kriterien für hochgradige Gliome (HGG) (RANO-HGG). Während die Beurteilung eines ZNS-Progresses mithilfe von RECIST ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und nicht auf patientenrelevanten Kriterien basiert, beziehen die RANO-HGG beispielsweise auch den klinischen Status der Patientinnen und Patienten sowie deren Kortikosteroiddosis ein [7]. Allerdings sind die in der Studie ALEX verwendeten RANO-Kriterien für hochgradige Gliome entwickelt worden, nicht jedoch für die Evaluierung von Hirnmetastasen. Für die Evaluierung von Hirnmetastasen und leptomeningealen Metastasen solider Tumore und hämatologischer Krebserkrankungen wurden eigene RANO-Kriterien entwickelt, die bisher nicht validiert sind [8,9]. Der Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress wird daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Unabhängig davon ist ein die Zeit bis zum ZNS-Progress hinauszüglernder Effekt von Alectinib für beide Operationalisierungen (nach RECIST und nach RANO) sichtbar, und zwar mit ähnlichen relativen Effekten (Hazard Ratio) und zugehörigen Konfidenzintervallen. Allerdings sind diese Auswertungen auch aus methodischen Gründen nur eingeschränkt interpretierbar, da Patientinnen und Patienten, die zuvor eine andere Progression hatten, für den Endpunkt ZNS-Progression zensiert wurden.

- ZNS-Ansprechen (ZNS-Objektive-Ansprechrage und Dauer des ZNS-Ansprechens): nicht eingeschlossen

Wie die Zeit bis zum ZNS-Progress wurden die Endpunkte ZNS-Objektive-Ansprechrage und Dauer des ZNS-Ansprechens mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) und den RANO-HGG erhoben. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieser Endpunkte gelten daher grundsätzlich die beim Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress aufgeführten Argumente. Die Endpunkte ZNS-Objektive-Ansprechrage und Dauer des ZNS-Ansprechens werden somit in den vorliegenden Operationalisierungen nicht als patientenrelevante Endpunkte für diese Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13): eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie ALEX mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Fragebogens EORTC QLQ-LC13, der spezifisch für Bronchialkarzinome entwickelt wurde, erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus sowie Funktions- (Lebensqualität) und Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen Appetitverlust, sowie Obstipation (für die Funktionsskalen siehe Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die Symptomskalen des Instruments werden wie auch vom pU der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs eingesetzt. Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen, die die Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerz, Hämoptyse (Bluthusten), Alopezie,

Dysphagie (Schluckbeschwerden), Mundschmerzen und periphere Neuropathie erfassen. Das Instrument wird wie auch vom pU der Morbidität zugeordnet.

Für die Responderanalyse Zeit bis zur Verschlechterung liegen 2 Operationalisierungen vor: (1) die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und (2) die Zeit bis zur 1. Verschlechterung, beides jeweils gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 10 Punkte. Der Schwellenwert von mindestens 10 Punkten für die EORTC-Fragebogen war in der Studie a priori spezifiziert und ist als Responsekriterium geeignet [10]. Als bestätigt galt eine Verschlechterung dann, wenn sie über 2 aufeinanderfolgende Messungen bestand oder innerhalb von 5 Wochen nach initialer Verschlechterung der Tod eintrat. Die Operationalisierung Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war in der Studie ALEX a priori zur Auswertung ausgewählter Symptome des Lungenkarzinoms definiert. In Modul 4 A legt der pU einheitlich für alle Skalen beider Instrumente post hoc Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Dies ist akzeptabel. Da aber die Untersuchung einer bestätigten Verschlechterung oder sogar einer dauerhaften Verschlechterung grundsätzlich sinnvoll ist, wird, wo verfügbar, die vorab definierte Operationalisierung Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In beide Auswertungen – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und bis zur 1. Verschlechterung – gingen Patientinnen und Patienten ein, die den Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem Erhebungszeitpunkt ausgefüllt hatten. Der Erhebungszeitraum umfasst dabei den Studienunterlagen nach planmäßig auch 6 Monate nach Therapieende, welches in der Regel bedingt ist durch Progress.

Aufgrund der bereits zu Studienbeginn geringen Rücklaufquote für beide Fragebogen bleibt in den Auswertungen ein hoher Anteil (> 30 %) an Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. Bereits zu Studienbeginn hatten im Mittel nur etwa 70 % der Patientinnen und Patienten im Alectinib-Arm und etwa 64 % im Crizotinib-Arm alle Fragebogen ausgefüllt. Zusätzlich mindestens einen Folgewert wiesen etwa 68 % im Alectinib-Arm und 64 % im Crizotinib-Arm auf. Regelmäßig wären die Daten damit nicht verwertbar. Der pU gibt dazu an, dass die fehlenden Werte zu Studienbeginn durch eine unzureichende Verfügbarkeit der Erhebungsinstrumente in einigen Studienzentren bedingt sei. Zudem konzentrierten sich die fehlenden Werte zu Studienbeginn nicht auf einzelne Studienzentren, sondern verteilten sich über alle Zentren. Ein Vergleich der Daten zu Studienbeginn mit denen einer vergleichbaren Studie im Anwendungsgebiet (PROFILE1014 zu Crizotinib), in der von über 95 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Werte vorlagen, zeige keine strukturellen Unterschiede. Da die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den EORTC-Erhebungen in dieselbe Richtung weisen wie die Ergebnisse verwandter Nebenwirkungskomplexe (in welche Auswertungen alle Patientinnen und Patienten noch unter Beobachtung – ohne Zensierungen zu Studienbeginn – eingingen), sind die Ergebnisse der EORTC-Fragebogen in der vorliegenden Datenkonstellation jedoch dennoch interpretierbar. Es wird angenommen, dass die Werte zu Studienbeginn nicht systematisch fehlen und deshalb alle Endpunkte mit dieser

Problematik noch verwertbar sind. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch jeweils nicht quantifizierbar.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ALEX über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin oder der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Der pU legt Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert vor. Als primäre Analyse zieht er Auswertungen mit einer Minimal important Difference (MID) von 7 heran, solche mit einer MID von 10 betrachtet er als Sensitivitätsanalyse.

In die Auswertungen gingen Patientinnen und Patienten ein, die den Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem Erhebungszeitpunkt ausgefüllt haben. Wie auch für die EORTC-Fragebogen umfasste der Erhebungszeitraum dabei den Studienunterlagen nach planmäßig auch 6 Monate nach Therapieende, welches in der Regel bedingt ist durch Progress.

Wie beim EORTC bleibt in den Auswertungen der EQ-5D VAS aufgrund der bereits zu Studienbeginn geringen Rücklaufquote ein hoher Anteil (> 30 %) an Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. In der vorliegenden Datenkonstellation wird jedoch wie beim Endpunkt Symptomatik beschrieben, angenommen, dass die Werte zu Studienbeginn nicht systematisch fehlen und deshalb alle Endpunkte mit dieser Problematik noch verwertbar sind. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch ebenfalls jeweils nicht quantifizierbar.

- Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS: nicht eingeschlossen

Der pU legt Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um 1 Punkt vor. Diese Auswertungen sind mit dem verwendeten Responsekriterium nicht interpretierbar, da die Verschlechterung um 1 Punkt von Patientinnen und Patienten je nach Ausgangswert (beispielsweise von 0 auf 1) nicht als relevant empfunden wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Es liegen für die Responderanalyse Zeit bis zur Verschlechterung dieselben 2 Operationalisierungen vor wie für die Symptomatik. Wie dort begründet, wird deshalb auch hier wo verfügbar die Operationalisierung Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und sonst die Zeit bis zur 1. Verschlechterung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das Responsekriterium von 10 Punkten war in der Studie präspezifiziert und ist geeignet.

In die Auswertungen gingen auch hier Patientinnen und Patienten ein, die den Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem Erhebungszeitpunkt ausgefüllt haben. Wie beim Endpunkt Symptomatik beschrieben, umfasste der Erhebungszeitraum dabei den Studienunterlagen nach planmäßig auch 6 Monate nach Therapieende, welches in der Regel bedingt ist durch Progress.

Auch in den Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bleibt aufgrund der bereits zu Studienbeginn geringen Rücklaufquote ein hoher Anteil (> 30 %) an Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. In der vorliegenden Datenkonstellation wird jedoch wie bei der Symptomatik beschrieben, angenommen, dass die Werte zu Studienbeginn nicht systematisch fehlen und deshalb alle Endpunkte mit dieser Problematik noch verwertbar sind. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jeweils nicht quantifizierbar.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten in den Studienarmen ist eine Auswahl spezifischer UE ausschließlich auf Basis von Ereignishäufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen – mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UE – nicht sachgerecht. Die Auswahl sollte stattdessen für die Endpunkte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Basis von Überlebenszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene vorgenommen werden. Für Abbruch wegen UE erfolgt die Auswahl spezifischer UE auf SOC- und PT-Ebene anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Darüber hinaus können auch spezifische UE ausgewählt werden, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Der pU legt Ereigniszeitanalysen ausschließlich für alle UEs unabhängig von Schweregrad und Patientenrelevanz auf SOC-Ebene vor sowie für ausgewählte UEs und für UEs mit einer Ereignisrate von mindestens 10 % auf PT und / oder SMQ-Ebene. Ereigniszeitanalysen für SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) fehlen. Für diese Nutzenbewertung erfolgte die Auswahl daher auf Basis der verfügbaren Ereigniszeitanalysen für UEs aller Schweregrade, im Abgleich mit den Ereignisraten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen für die SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3). Aus diesem Abgleich gab es keinen Hinweis darauf, dass zusätzliche Ereigniszeitanalysen für SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) die Auswahl spezifischer UEs änderten. Die folgenden spezifischen UEs wurden ausgewählt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Augenerkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Myalgie (PT)
- Torsade de pointes / QT-Verlängerung (SMQ)

Häufige PTs zu den vorangehend aufgelisteten SOCs sind in Anhang B dargestellt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, die teilweise a priori definiert waren. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Merkmale betrachtet:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65 , ≥ 65)
- ECOG-PS (0 oder 1, 2)
- Frühere Strahlentherapie des Gehirns (ja, nein)
- ZNS-Metastasen zu Studienbeginn nach RECIST und IRC (ja, nein)
- geografische Region (Westeuropa, USA, Asien, andere)

Von diesen ausgewählten Subgruppenmerkmalen waren für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen lediglich Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Geschlecht, Alter, Region und ECOG-PS verfügbar.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alectinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alectinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alectinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beurteilt die Ergebnissicherheit der Studie ALEX als hinreichend zur Einstufung in die Kategorie Hinweis und begründet dies damit, dass die Studie in großen Teilen die in der CPMP-Richtlinie „CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ [11] beschriebenen Kriterien erfülle. Diese Kriterien entsprechen im Wesentlichen denen der Allgemeinen Methoden des IQWiG [6].

Abweichend vom pU wurde die Aussagekraft der Nachweise in der vorliegenden Bewertung insgesamt als ausreichend für einen Anhaltspunkt bewertet. Dies ist dadurch begründet, dass das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle eingeschlossenen Endpunkte, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede ergaben, als hoch bewertet wurde und eine Studie vorliegt. Abweichungen vom Vorgehen des pU zur Herleitung der Aussagekraft der Nachweise gibt es dabei bezüglich des Einschlusses von Endpunkten in die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) sowie bezüglich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für die eingeschlossenen Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis der Studie ALEX einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC ab. Er begründet dies zum einen mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben, der sich aus einem numerisch positiven Trend für Alectinib ergebe. Zum anderen leitet er einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte PFS, Tumoransprechen, Zeit bis zum ZNS-Progress (nach RECIST) und ZNS-Ansprechen (nach RECIST) sowie einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS und einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte Symptomatik und spezifische UEs ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alectinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Alectinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Alectinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [4]. Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) und der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [12], ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung beziehungsweise Radiochemotherapie.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für die Patientengruppe mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC mit der Einführung der ALK-Inhibitoren zwar eine verbesserte, jedoch weiterhin ungünstige Prognose. Aus diesem Grund sieht er einen hohen therapeutischen Bedarf an neuen Behandlungen, die die Prognose verbessern und die durch die Tumorprogression verursachten Beschwerden und Symptomatiken mindern können.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017: Er ermittelt 61 529 inzidente Patientinnen und Patienten. Grundlage bilden die 13. Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015 (Variante G1-L1-W2015) des Statistischen Bundesamtes [13] sowie die vom pU mittels gefitteter linearer Regression prognostizierten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses auf Basis der Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) aus den Jahren 2003 bis 2013 [14].

Über 4 Rechenschritte grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation laut Fachinformation ein. Dabei berechnet er jeweils einen Anteilswert als plausibelsten Wert. Zusätzlich bildet er in jedem Rechenschritt unter Verwendung von alternativen Quellen eine Unter- und Obergrenze, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den NSCLC-Anteil von 82,53 % für Männer und 78,16 % für Frauen mithilfe von Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) aus den

Jahren 2009 bis 2014 [15]. Es ergibt sich eine Anzahl von 49 805 inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Jahr 2017, die der pU als plausibelsten Wert ausweist.

Zusätzlich weist er eine Spanne von 77,49 bis 83,59 % für Männer und 70,56 bis 81,30 % für Frauen aus. Diese Angaben basieren auf Daten einzelner vom pU ausgewählter Landeskrebsregister für die Jahre 2009 bis 2013 [16].

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach UICC bei Erstdiagnose

Den Anteil der Patientengruppe in Stadium IIIB/IV von 60,15 % (29 958 Patientinnen und Patienten) ermittelt der pU aus Daten aus den Jahren 2011 bis 2014 der ADT [15].

Der pU berichtet des Weiteren von gezielten Anfragen bei verschiedenen epidemiologischen Krebsregistern und weist zusätzlich eine Spanne von 59,73 bis 65,10 % aus [16].

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen

Der pU führt aus, dass mit der Inzidenz als Ausgangswert seiner Berechnungen diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die aus frühen Stadien (I, II oder IIIA) im Krankheitsverlauf eine Progression in Form von Fernmetastasen erleiden und damit der Zielpopulation zuzurechnen sind. Dabei geht er implizit davon aus, dass das fortgeschrittene Erkrankungsstadium der Zielpopulation durch Fernmetastasen gekennzeichnet ist. Der pU ermittelt diese Patientinnen und Patienten wie folgt:

Zunächst bestimmt der pU den Anteil der inzidenten Patientinnen und Patienten, die im Stadium I, II oder IIIA diagnostiziert werden (18,36 %, 8,38 % und 13,11 %, insgesamt 39,85 %). Dazu dient ihm dieselbe Quelle der ADT aus Rechenschritt 2 [15]. Anschließend ermittelt er für jedes dieser Stadien den Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln. Dazu zieht der pU eine Studie heran, die zwischen 2002 und 2005 diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in einer Region Italiens untersuchte [17]. Es wurden 760 Patientinnen und Patienten, davon 95 % mit NSCLC, mit Stadium I, II oder IIIA operativ behandelt und im Median 4,1 Jahre auf Fernmetastasen beobachtet. 27,2 % der Patientinnen und Patienten im Stadium I, 45,1 % im Stadium II und 49,4 % im Stadium IIIA bekamen während der Beobachtungszeit Fernmetastasen. Folglich weist der pU als plausibelsten Wert einen Anteil von 15,26 % ($18,36 \% * 27,2 \% + 8,38 \% * 45,1 \% + 13,11 \% * 49,4 \%$) der Patientinnen und Patienten mit NSCLC aus, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen.

Um die Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die im Jahr 2017 von einem frühen in ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium übergehen, überträgt der pU diesen Anteil auf einen Mittelwert der von ihm selbst prognostizierten inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC, gebildet aus den letzten 4 Jahren (2013 bis 2016). Er bestimmt somit 7120

Patientinnen und Patienten als plausibelste Anzahl. Durch die Addition der ermittelten Patientenpopulationen aus Schritt 2) und 3) ergeben sich laut pU 37 078 (29 958 + 7120) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC als plausibelster Wert.

Für die Abbildung der Unsicherheit über eine Anteilsspanne dient dem pU eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) der Jahre 1998 bis 2015 [18]. Für die Untergrenze entnimmt er die kumulative Inzidenz von 35,3 % für Patientinnen und Patienten mit NSCLC ohne Fernmetastasen, die innerhalb von 4 Jahren als erstes Progressionsereignis Metastasen entwickeln. Zusammen mit dem obigen Anteil von 39,85 % der inzidenten Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium ergibt sich ein Anteil von 14,07 % ($39,85 \% * 35,3 \%$) als Untergrenze für diesen Rechenschritt. Zur Ermittlung der Obergrenze zieht der pU die kumulative Inzidenz des Auftretens von Fernmetastasen für das maximal verfügbare Follow-up des TRM (15 Jahre) mit 40,3 % heran. Zusammen mit dem Anteil von 39,85 % der inzidenten Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium ergibt sich für die Obergrenze ein Anteil von 16,06 % ($39,85 \% * 40,3 \%$).

Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit ALK-positiven Tumoren

Der pU bestimmt einen Anteil von 5 %, den er aus einer Publikation zu einer großen Beobachtungsstudie aus Frankreich entnimmt [19]. Die Publikation berichtet von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die zwischen 2012 und 2013 auf Mutationen getestet wurden. Es ergibt sich eine Anzahl von 1854 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC.

Zusätzlich weist der pU eine Spanne von 2 bis 7 % aus, die abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zugrunde liegt [20-25].

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 86,2 % GKV-Versicherten [26,27] ergeben sich für die Anzahl der Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC laut pU insgesamt 1599 (580 bis 2463) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Der pU gibt an, dass diese Schätzung eine leichte Überschätzung darstellt, da Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren nicht ausgeschlossen wurden und er die Annahme getroffen hat, dass alle Patientinnen und Patienten eine Erstlinie erhalten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Vergleich mit Modul 3 A der Dossiers zur Nutzenbewertung von Crizotinib aus dem Jahr 2016 [28] und Ceritinib aus dem Jahr 2017 [29] im selben Anwendungsgebiet zeigen sich jedoch Abweichungen im methodischen Vorgehen und in den Anteilswerten. Im Folgenden werden die Abweichungen und kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation aufgegriffen:

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017 auf 61 529 Patientinnen und Patienten. Damit liegt diese höher als die Prognose des RKI für das Jahr 2020 mit 59 900 Neuerkrankungen [30] sowie als die

prognostizierten Inzidenzen in den Dossiers zu Crizotinib (55 600 Neuerkrankungen für 2014) und Ceritinib (56 095 Neuerkrankungen für 2017) [28,29,31].

Zu Rechenschritt 3)

Zur Ausgangsbasis der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Stadium addiert der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die in früheren Stadien diagnostiziert wurden und im aktuellen Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium übergehen. Abweichend zu den Berechnungen der GKV-Zielpopulation vorheriger Dossiers im selben Anwendungsgebiet, die ausschließlich auf der Inzidenz zur Berechnung der Zielpopulation für die Erstlinie beruhen, berechnet der pU daher eine höhere Anzahl der fortgeschrittenen Patientinnen und Patienten im Betrachtungsjahr.

Zu Rechenschritt 4)

Die Verwendung der Beobachtungsstudie aus Frankreich [19] ist für die Ermittlung des plausibelsten Wertes nachvollziehbar. Dennoch lässt sich im Vergleich zu vorherigen Dossiers im selben Anwendungsgebiet feststellen, dass die Datenlage für den Anteil der Patientengruppe mit ALK-positivem NSCLC sehr unsicher ist, zum Beispiel aufgrund unterschiedlicher Anteile von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom in der Studienpopulation. Über die Dossiers hinweg entstehen aufgrund dessen Abweichungen für die gesamte GKV-Zielpopulation innerhalb dieses Rechenschrittes.

Insgesamt liegen der vom pU ausgewiesene plausibelste Wert (1599) sowie die entsprechende Spanne (580 bis 2463) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation deutlich oberhalb der Spanne vorheriger Dossiers aus den Jahren 2015 und 2017 im selben Anwendungsgebiet (300 bis 900 beziehungsweise 430 bis 850) [28,29,31]. In den entsprechenden Nutzenbewertungen des IQWiG wurden die Spannen als in der Größenordnung plausibel erachtet [32,33]. Diese Abweichungen resultieren insbesondere aus der aktuell höher prognostizierten Inzidenz des Lungenkarzinoms in der Grundgesamtheit, der Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten aus früheren Stadien mit Progression in ein fortgeschrittenes Stadium in Rechenschritt 3) und dem im Vergleich höher angesetzten Anteilswert der ALK-Mutationen in Rechenschritt 4). Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Zielpopulation eher im unteren Bereich der vom pU angesetzten Spanne (580 bis 2463) liegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz des Lungenkarzinoms aus, den er auf eine Zunahme der Erkrankungsrate bei Frauen zurückführt. Damit steigt auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Alectinib als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Crizotinib.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [23,34]. Sowohl Alectinib als auch Crizotinib werden täglich verabreicht. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Alectinib und Crizotinib entsprechen den Fachinformationen [23,34].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Alectinib und Crizotinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2017 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch die Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Es können jedoch zusätzliche Abrechnungsziffern gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden. Dazu zählen beispielsweise eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion bei Alectinib sowie eine regelmäßige Überwachung der Elektrokardiogramme, Elektrolyte und der Nierenfunktion während der Behandlung mit Crizotinib.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Alectinib Jahrestherapiekosten in Höhe von 103 581,39 € pro Patientin beziehungsweise pro Patient. Die Jahrestherapiekosten von Alectinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib enthalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Die Arzneimittelkosten sind für Alectinib und Crizotinib plausibel. Der pU berücksichtigt jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beider Therapien.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund der stetig zunehmenden Anzahl an neuen Therapieoptionen für die Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC keine fundierte Aussage für die Versorgungssituation von Alectinib möglich ist. Weitere Unsicherheit ergibt sich aus Sicht des pU aus der Annahme, dass derzeit noch nicht alle Patientinnen und Patienten mit NSCLC molekularbiologisch getestet werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der vom pU ausgewiesene plausibelste Wert (1599) sowie die entsprechende Spanne (580 bis 2463) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen deutlich oberhalb der Spanne vorheriger Dossiers im selben Anwendungsgebiet, die als in der Größenordnung plausibel bewertet wurden [32,33]. Diese Abweichungen resultieren insbesondere aus der höher prognostizierten Inzidenz des Lungenkarzinoms in der Grundgesamtheit, der Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten aus früheren Stadien mit einer Progression in ein fortgeschrittenes Stadium und dem im Vergleich höher angesetzten Anteilswert der ALK-Mutationen. Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Zielpopulation eher im unteren Bereich der vom pU angesetzten Spanne (580 bis 2463) liegt.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Alectinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Crizotinib sind plausibel. Der pU berücksichtigt jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beider Therapien.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	Crizotinib	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Alectinib	Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	1599 (580 bis 2463)	Der vom pU ausgewiesene plausibelste Wert (1599) und die entsprechende Spanne (580 bis 2463) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen deutlich oberhalb der Spanne vorheriger Dossiers im selben Anwendungsgebiet, die als in der Größenordnung plausibel bewertet wurden [32,33]. Diese Abweichungen resultieren insbesondere aus der höher prognostizierten Inzidenz des Lungenkarzinoms in der Grundgesamtheit, der Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten aus früheren Stadien mit einer Progression in ein fortgeschrittenes Stadium und dem im Vergleich höher angesetzten Anteilswert der ALK-Mutationen. Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Zielpopulation eher im unteren Bereich der vom pU angesetzten Spanne (580 bis 2463) liegt.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Alectinib	Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	103 581,39	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Crizotinib		66 946,23	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.*
- 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.“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Pfizer. Xalkori 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 11.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Roche. Alecensa: Fachinformation [online]. 12.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
7. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1963-1972.
8. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): e270-e278.
9. Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, Soffiotti R, Ruda R, Raizer J et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria. *Neuro Oncol* 2017; 19(4): 484-492.
10. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-144.
11. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analysis; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 19.06.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
12. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 706-714.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 09.10.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.html.
14. Koch-Institut R. Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage; Lunge (C33-C34); Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner [online]. 11.2016 [Zugriff: 26.01.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390.
15. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014: persönliche Kommunikation. 2016.
16. Roche. Technische Beschreibung epidemiologisches Modell Alectinib. 2017.
17. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. J Natl Cancer Inst 2015; 107(6): djv059.
18. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; Survival [online]. 08.2017 [Zugriff: 26.09.2017]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
19. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387(10026): 1415-1426.
20. Novartis Pharma. Ceritinib (Zykadia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 27.09.2016 [Zugriff: 24.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-62 [online]. 22.12.2016 [Zugriff: 06.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 471). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 22.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf.
23. Roche. Alectinib (Alecensa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 27.04.2017 [Zugriff: 07.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1916/2017-04-27_Modul4A_Alectinib.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-19 [online]. 28.07.2017 [Zugriff: 19.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 526). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1918/2017-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib_D-281.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alectinib [online]. 19.10.2017 [Zugriff: 19.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016 [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 04.07.2017]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland voraussichtlich auf 82,8 Millionen gestiegen [online]. 27.01.2017 [Zugriff: 18.03.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_033_12411pdf.pdf;jsessionid=A83532798BFFF89AFE004E30E33B406F.cae2?__blob=publicationFile.
28. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 18.12.2015 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/209/#tab/dossier>.
29. Novartis Pharma. Ceritinib (Zykadia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 18.07.2017 [Zugriff: 07.11.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/304/#tab/dossier>.

30. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile.

31. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 16.09.2016 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/262/#tab/dossier>.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-59 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 20.11.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 378). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1294/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Crizotinib.pdf.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-32 [online]. 25.10.2017 [Zugriff: 07.11.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 552). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-32_Ceritinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

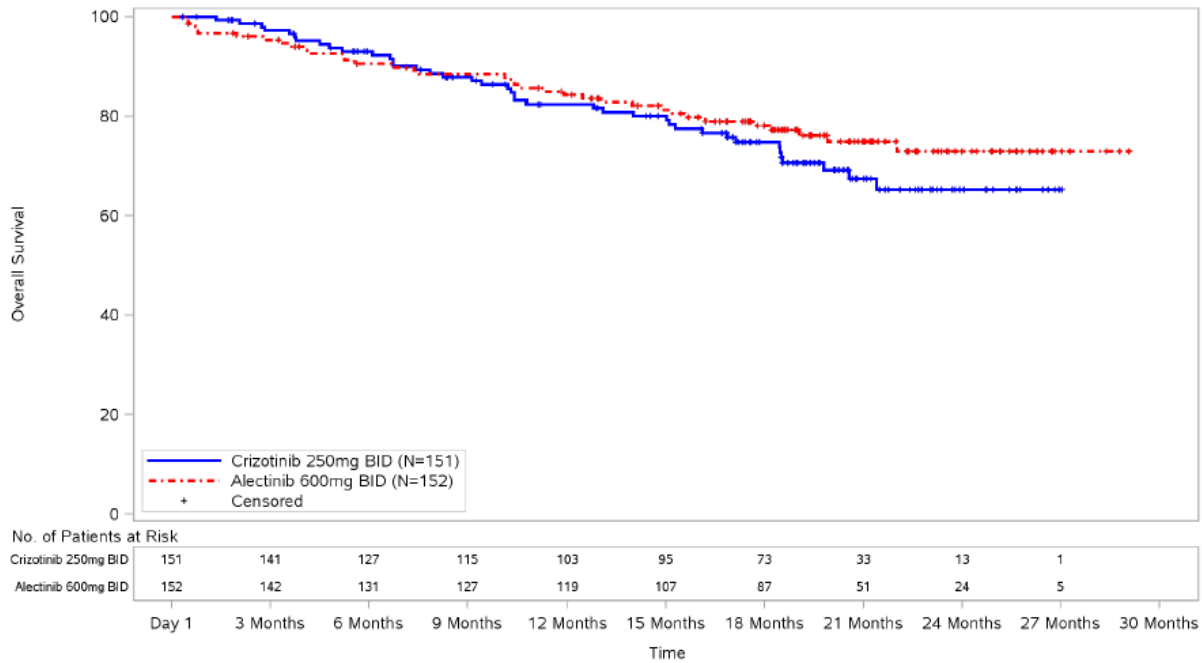
34. Novartis Pharma. Zykadia 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 11.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ALEX

Kaplan-Meier Plot of OS

Protocol: BO28984

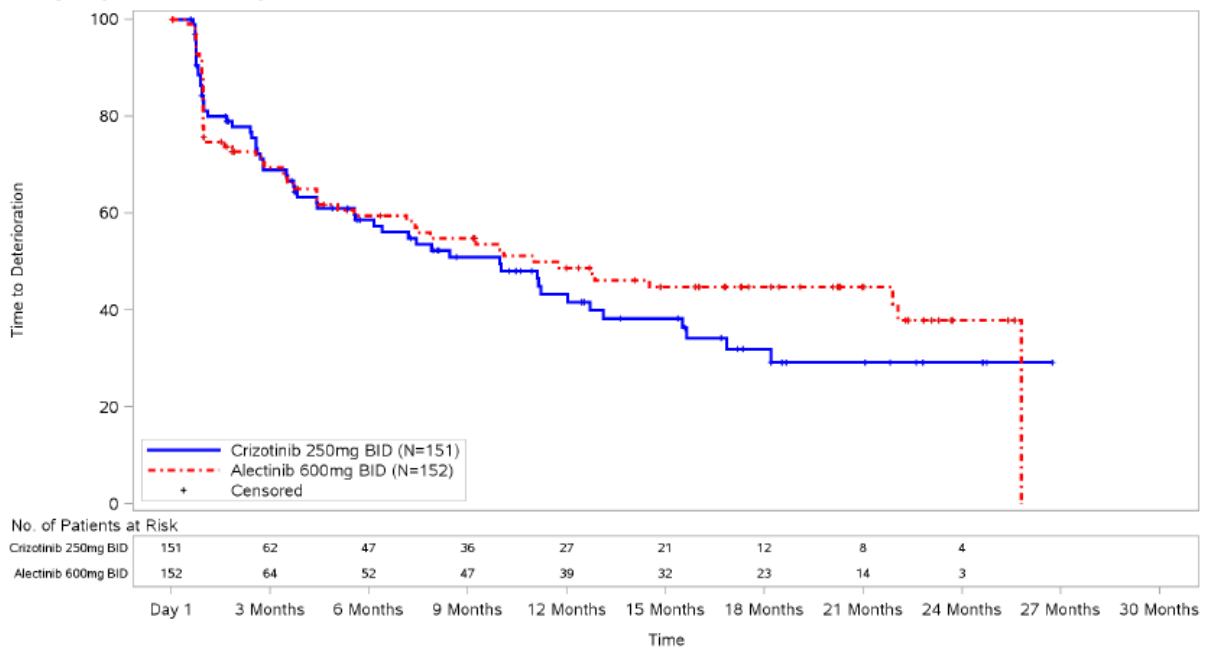
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

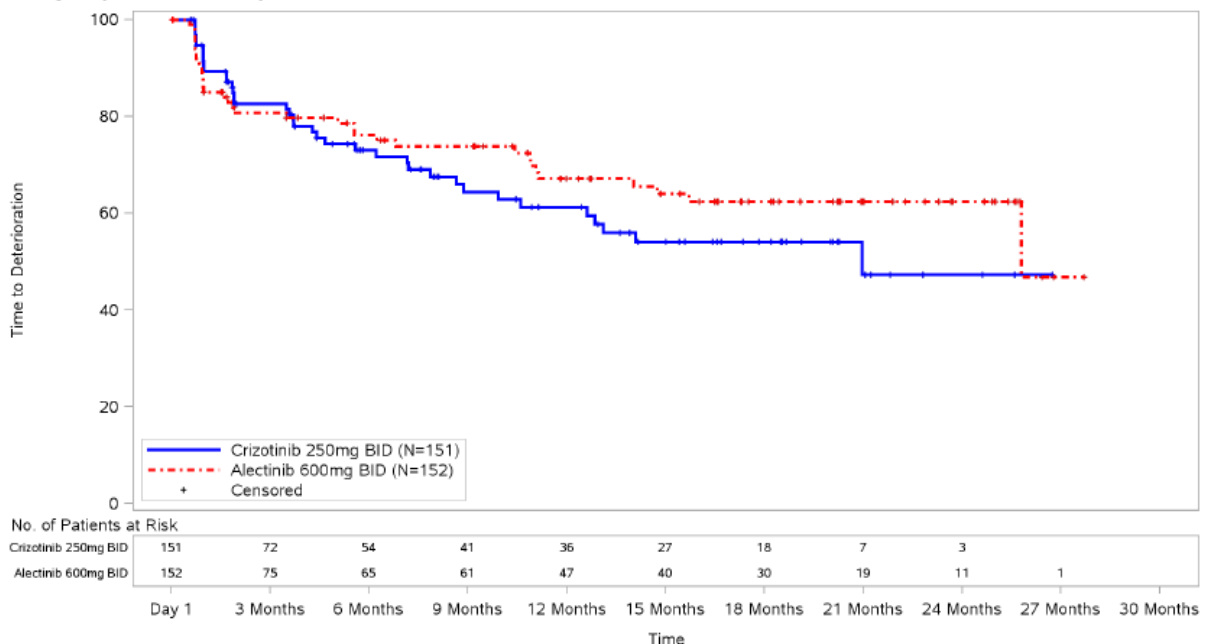
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Pain (QLQ-C30)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

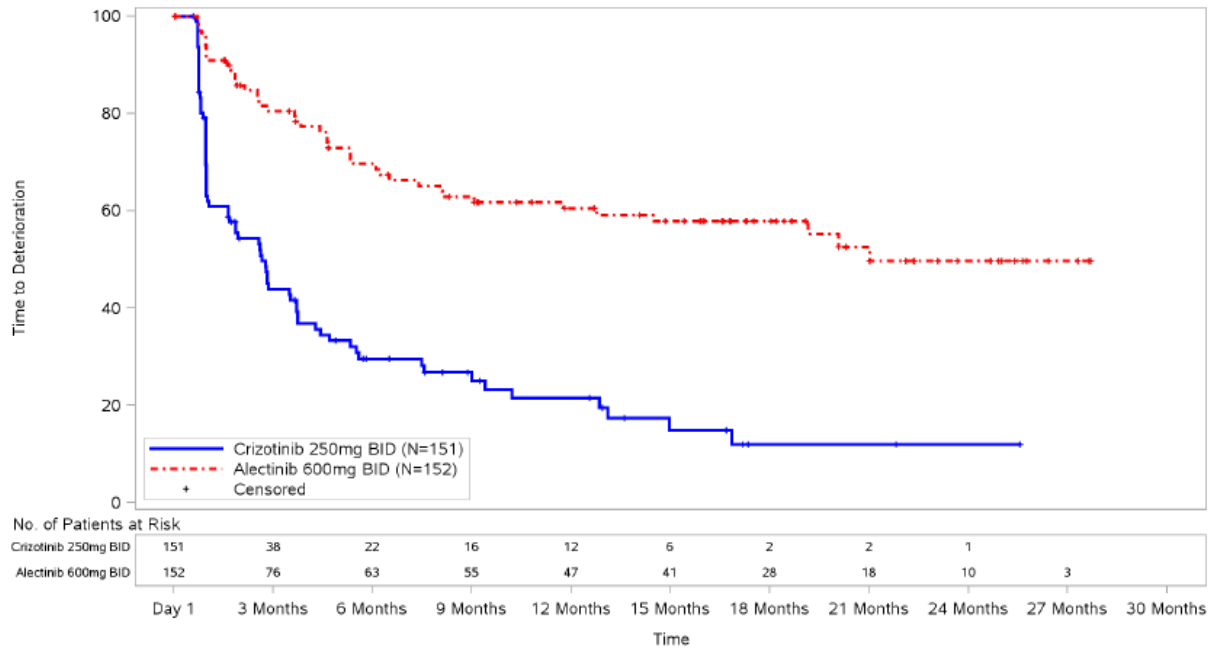
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Insomnia (QLQ-C30)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

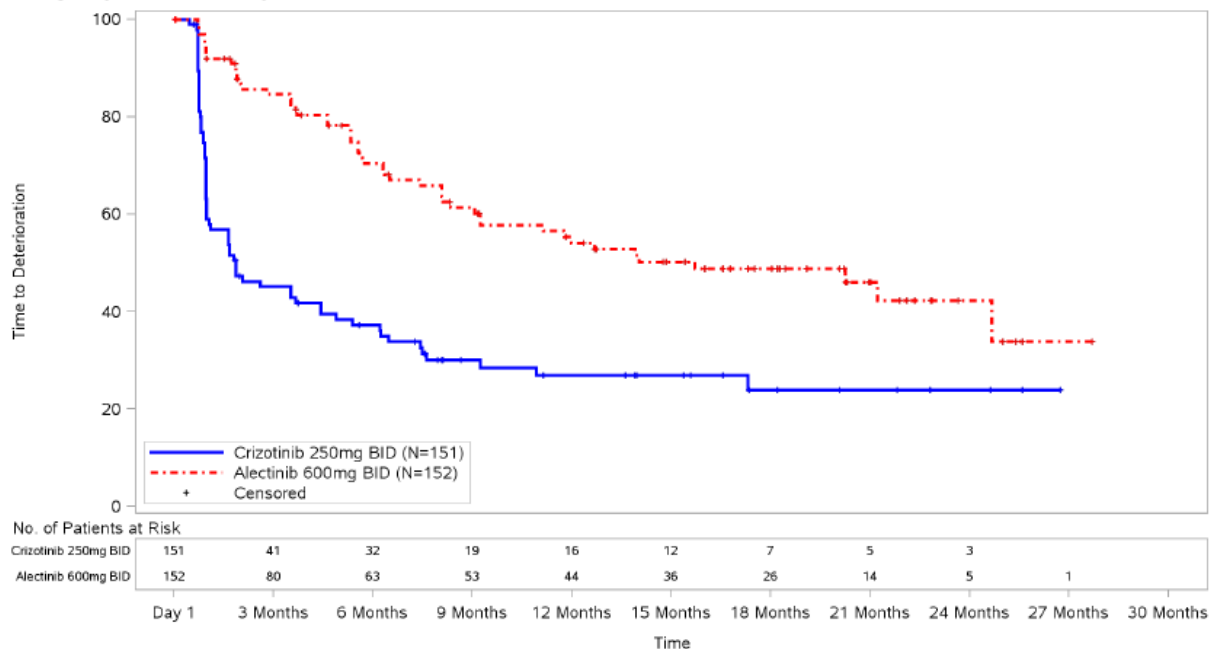
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Diarrhoea (QLQ-C30)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

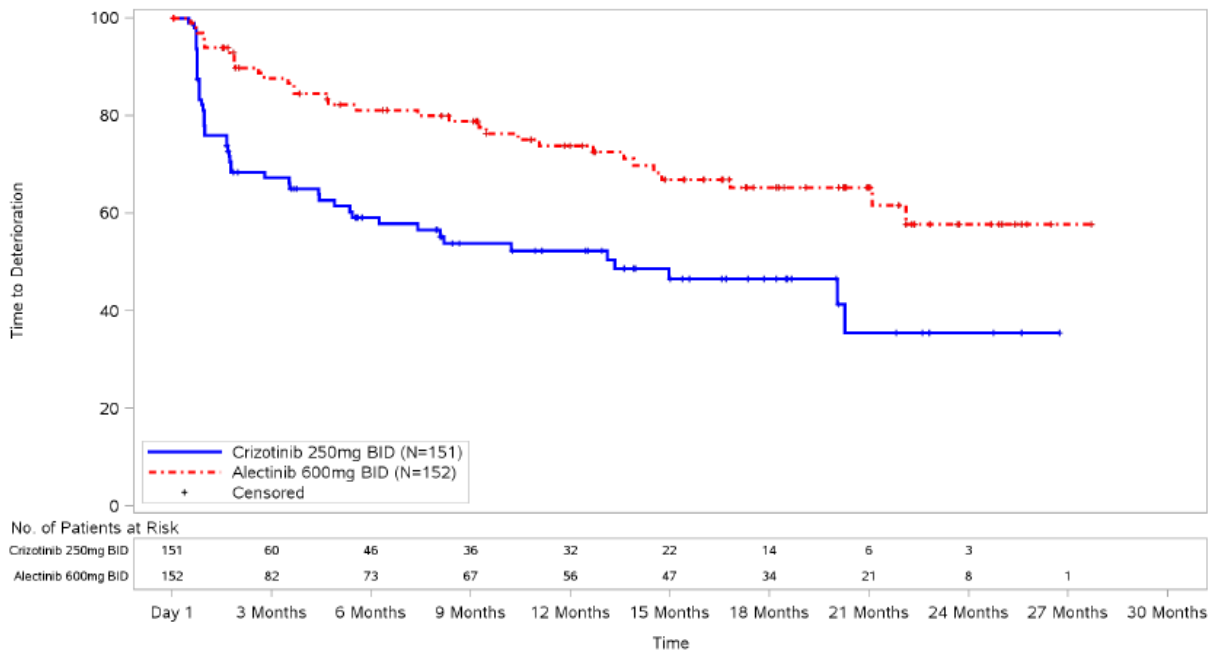
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Nausea and Vomiting (QLQ-C30)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

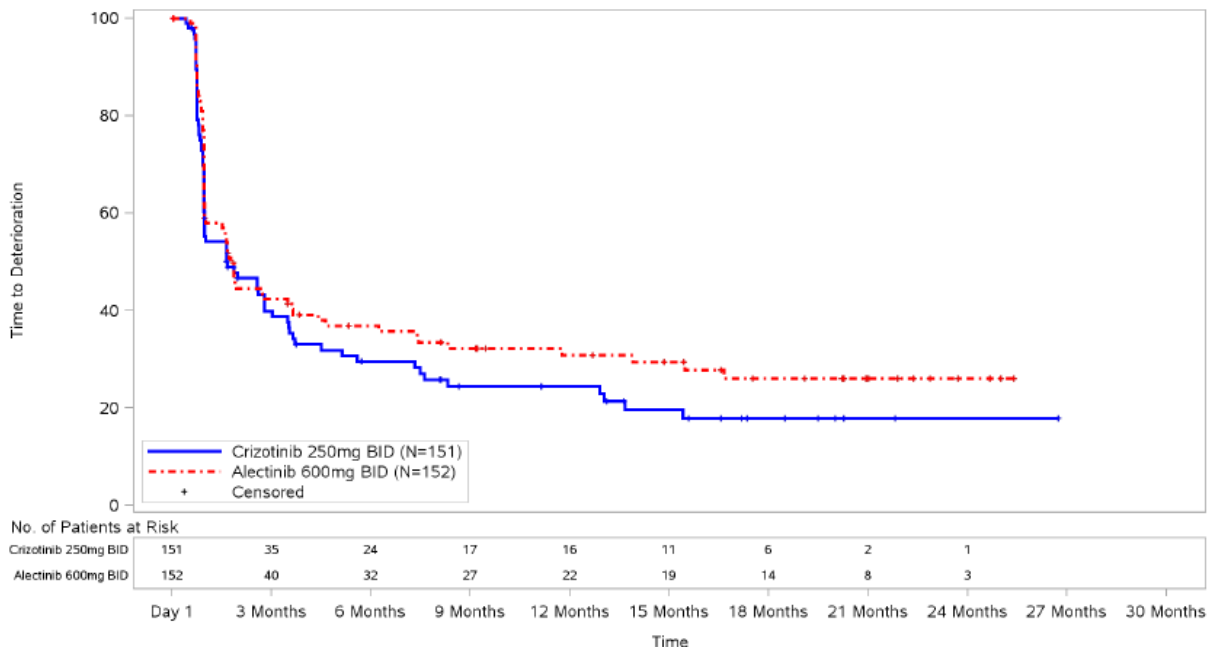
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Appetite Loss (QLQ-C30)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

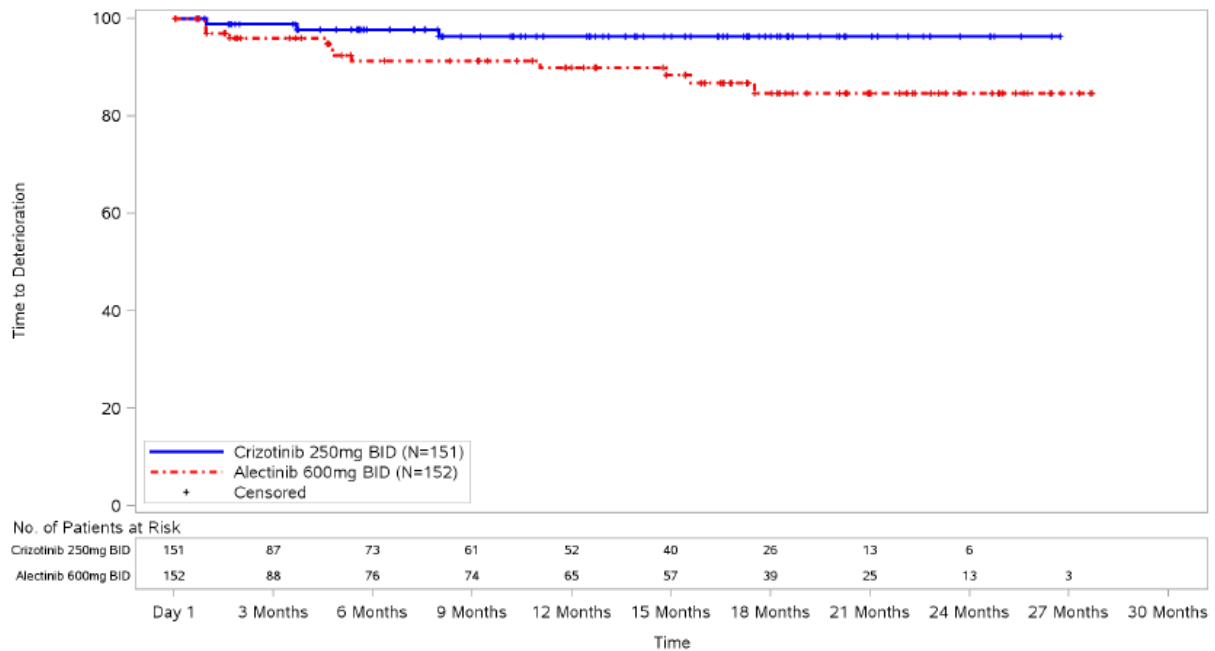
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Constipation (QLQ-C30)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

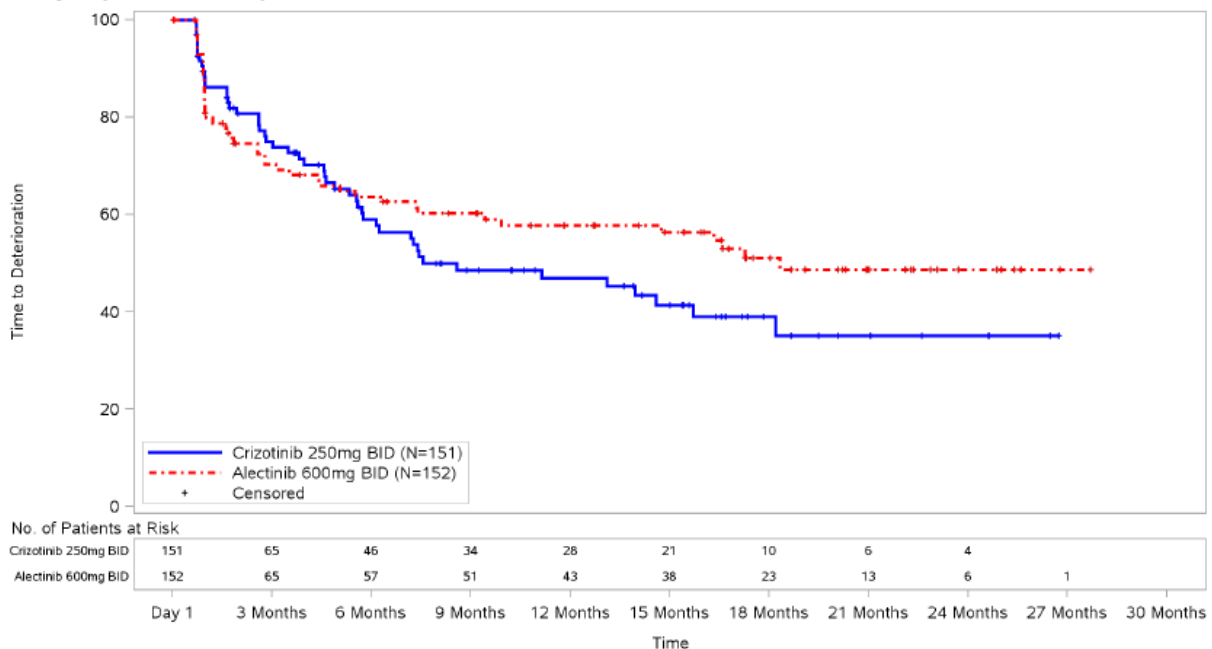
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Haemoptysis (LC13)
 Protocol: BO28984
 Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Bluthusten (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

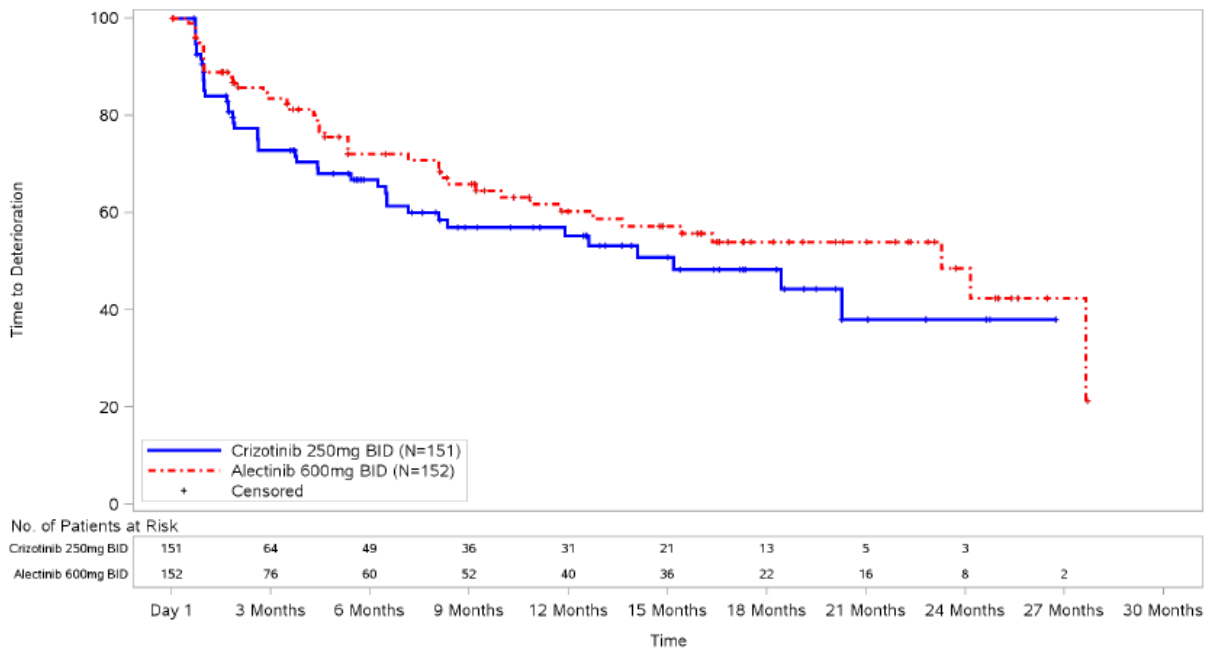
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Pain in Other Parts (QLQ-LC13)
 Protocol: BO28984
 Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (andere) (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

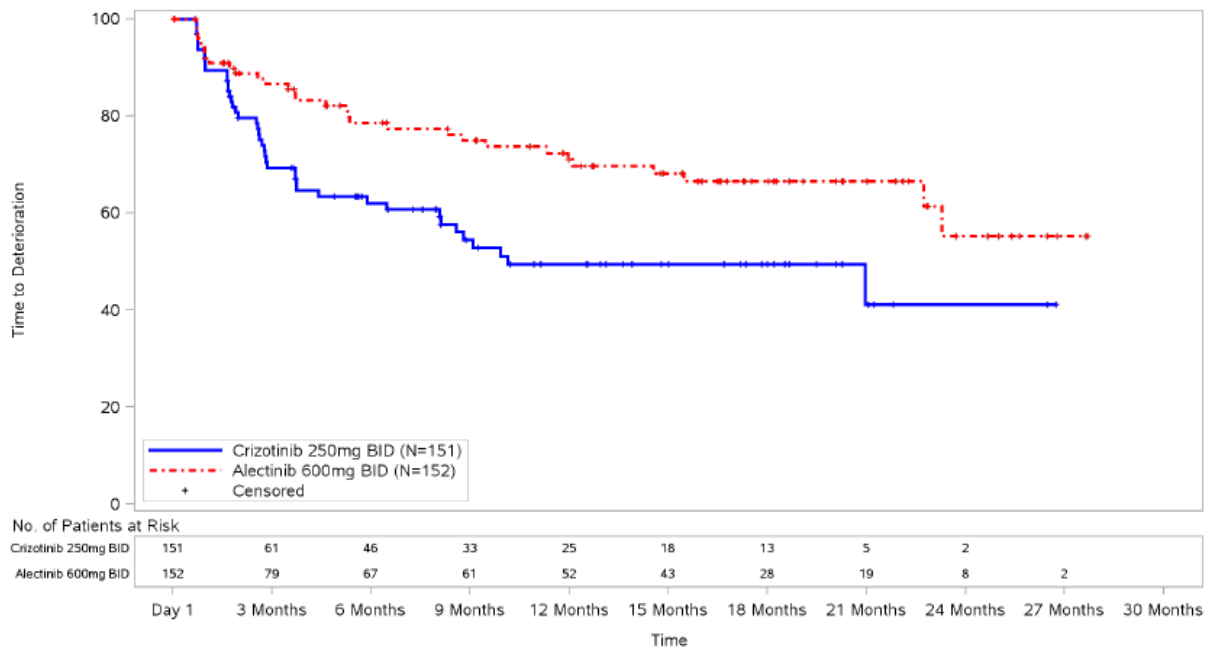
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Sore Mouth (QLQ-LC13)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

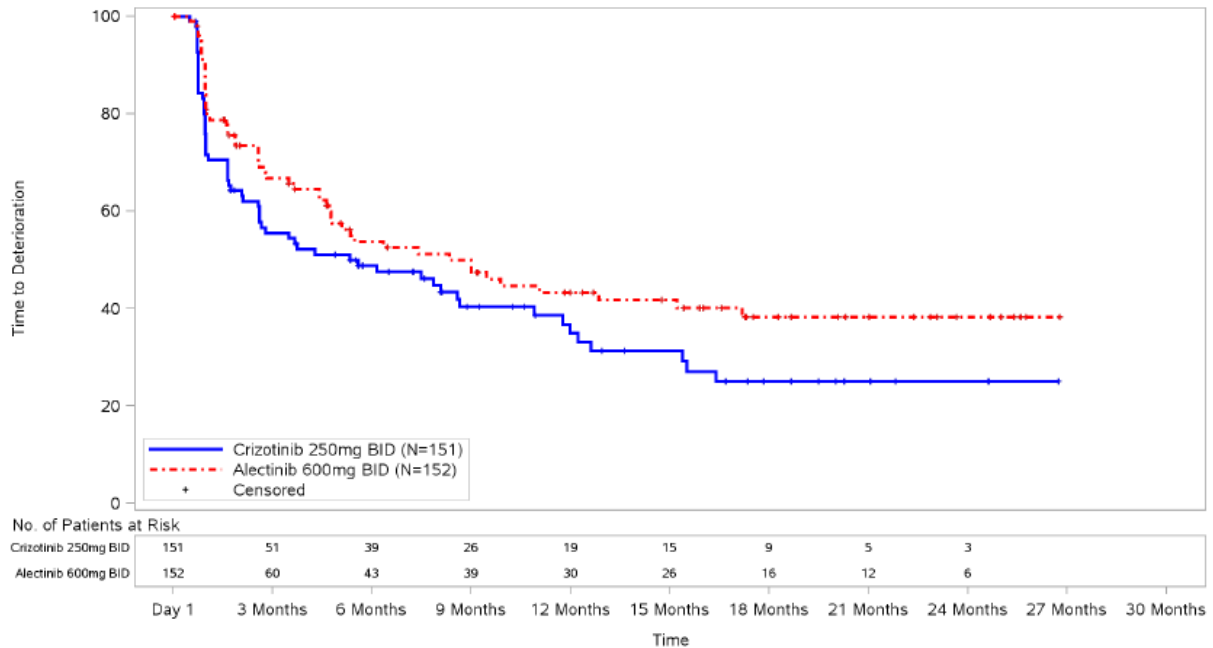
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Dysphagia (QLQ-LC13)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

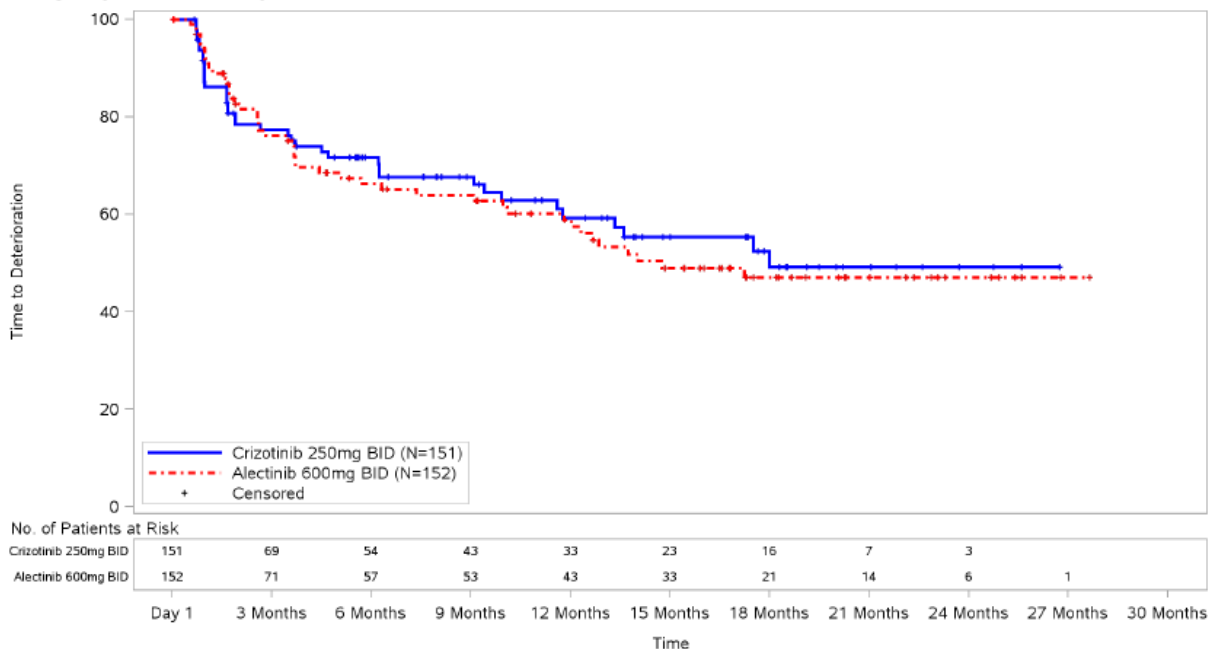
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Peripheral Neuropathy (QLQ-LC13)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

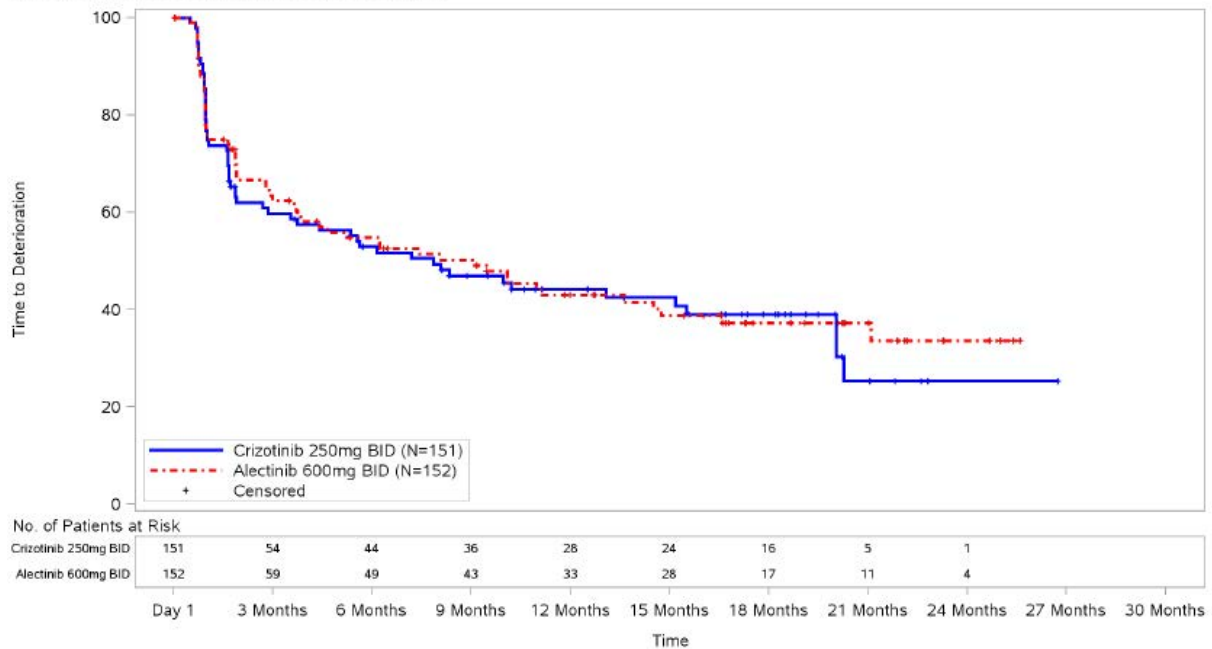
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Alopecia (LC13)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopecie (EORTC QLQ-LC13), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Kaplan Meier Plot of Time to Decrease of 7 Points in EQ-5D VAS
STUDY: B028984 (t28984a)
Study Population: Intent to Treat Population

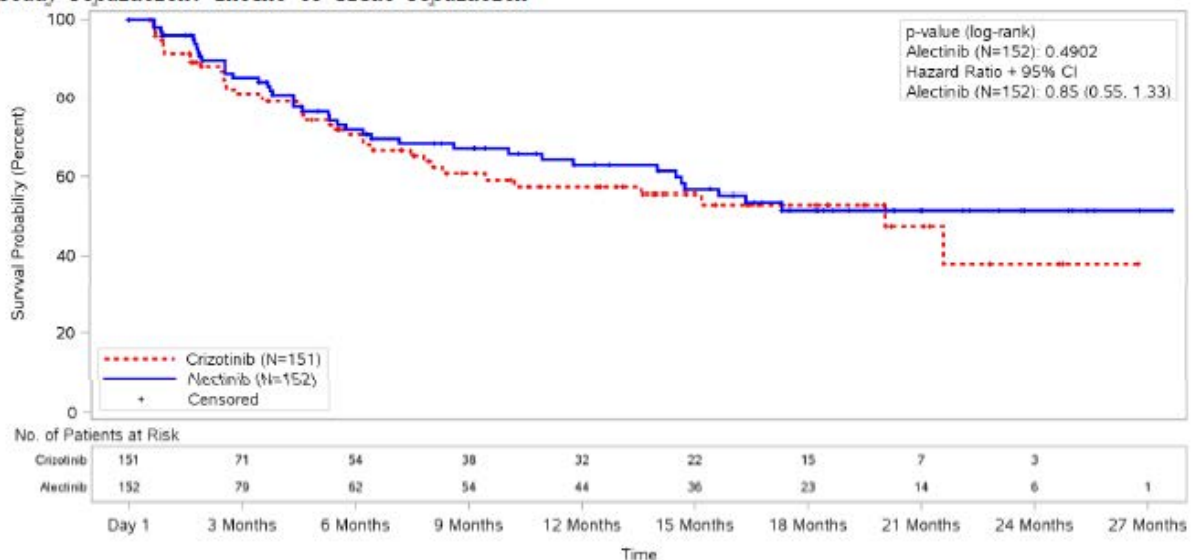


Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 7 Punkte – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration: EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning (ITT Population)

Protocol: B028984
 Study Population: Intent to Treat Population



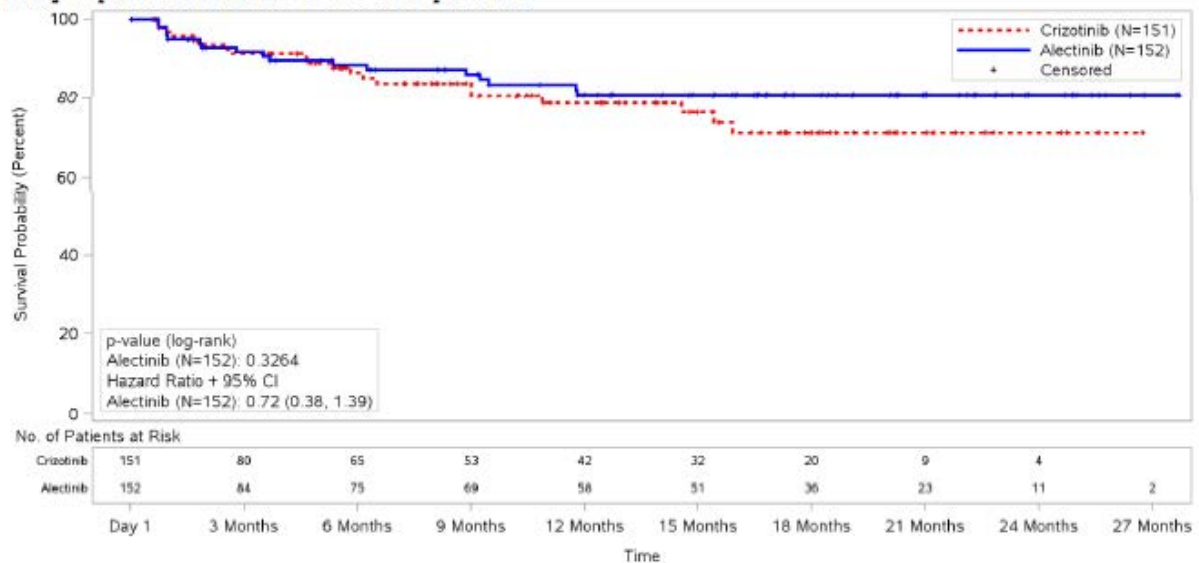
Data cutoff: 09 February 2017.

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Kaplan Meier Plot of Time to Deterioration: EORTC QLQ-C30 Global Health Status/HRQoL (ITT Population)

Protocol: B028984

Study Population: Intent to Treat Population



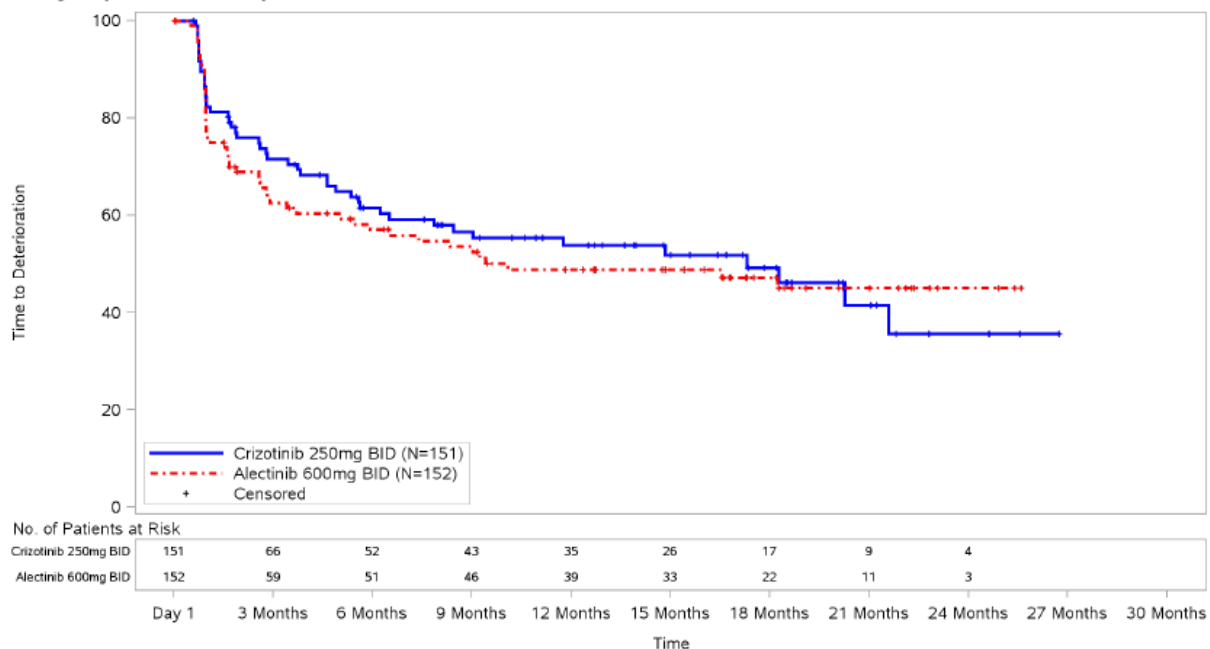
Data cutoff: 09 February 2017.

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Physical Functioning (QLQ-C30)

Protocol: B028984

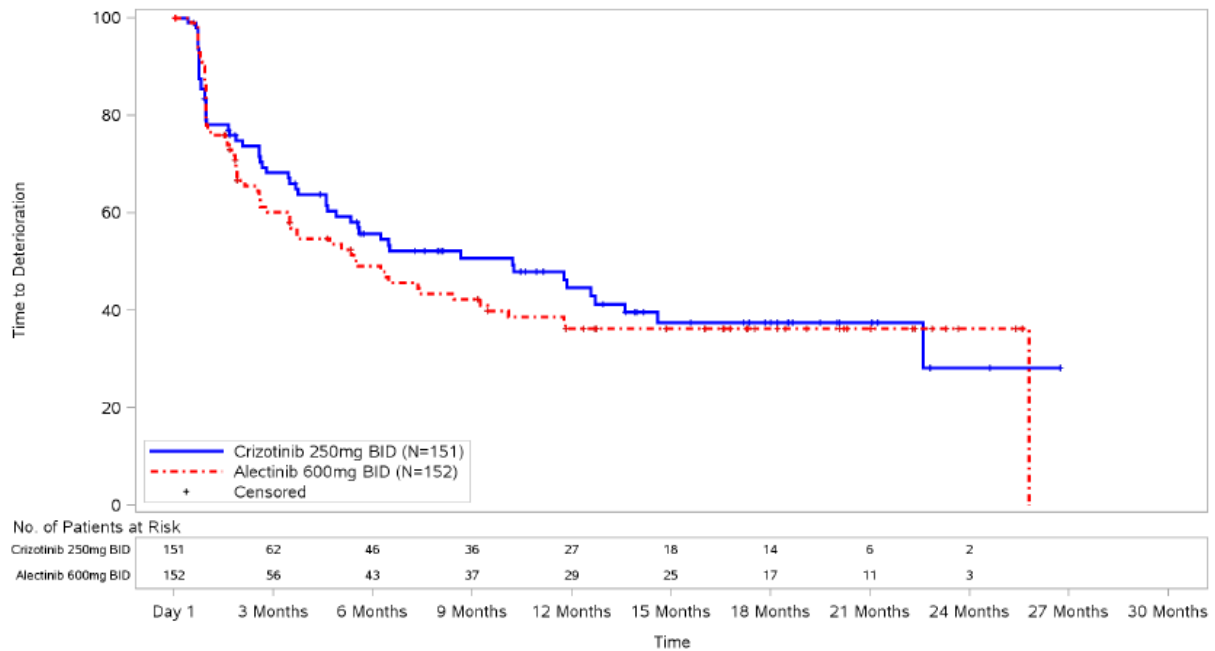
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

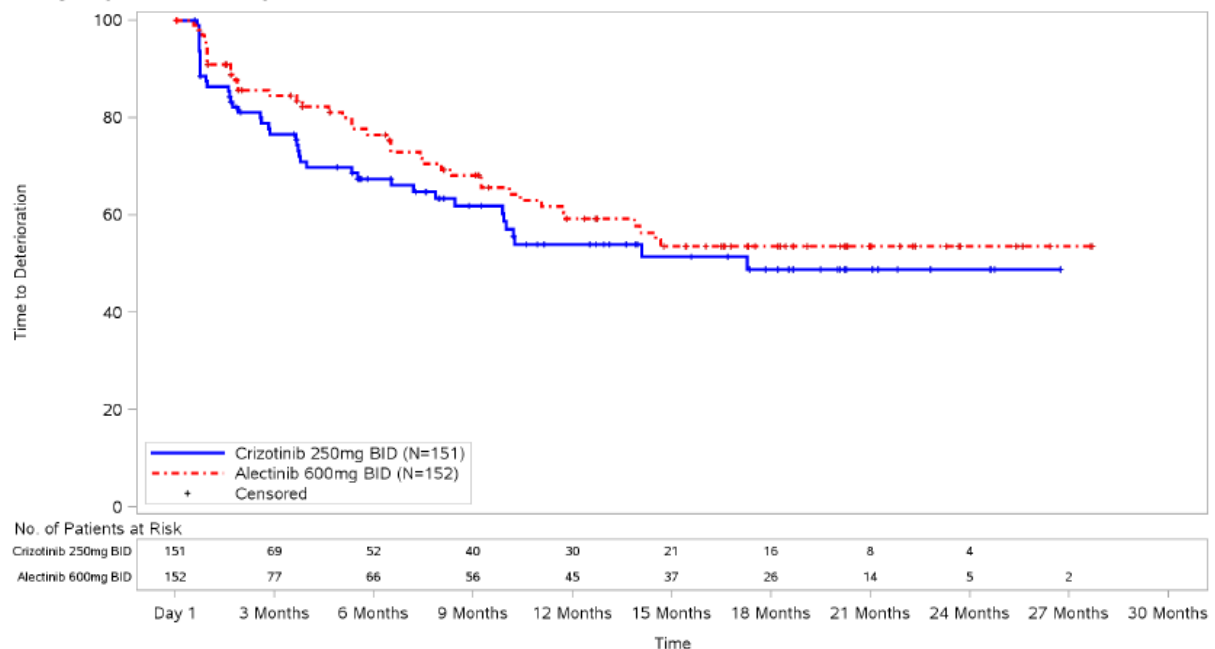
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Role Functioning (QLQ-C30)
Protocol: B028984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

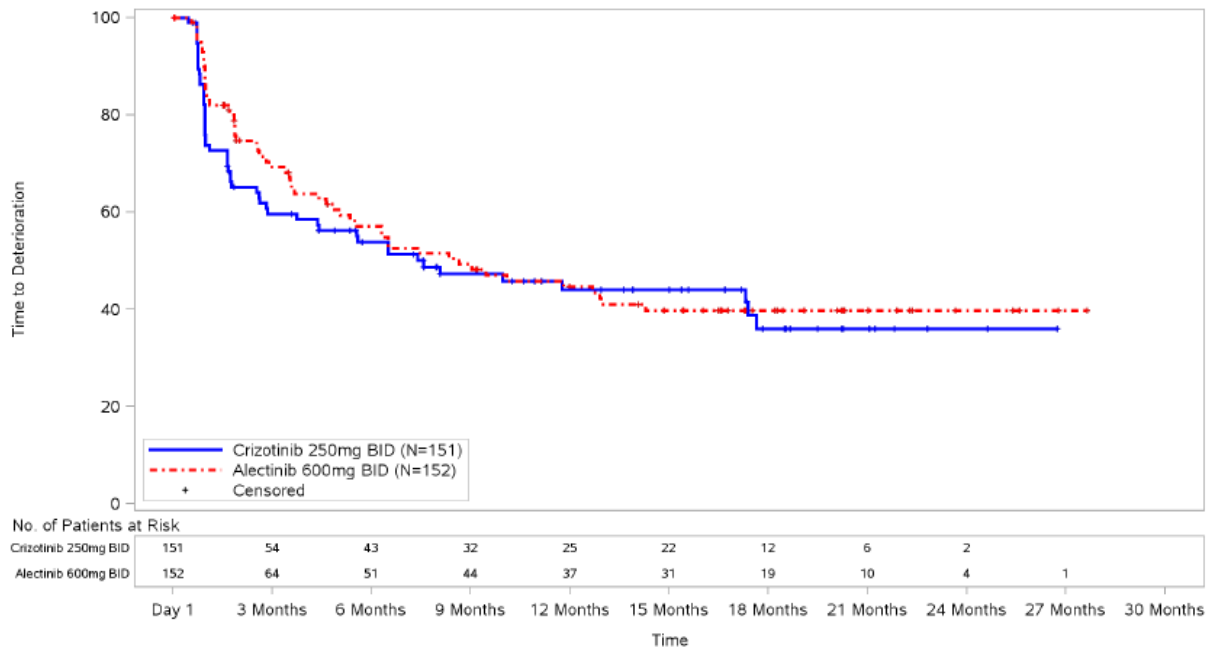
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Emotional Functioning (QLQ-C30)
Protocol: B028984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

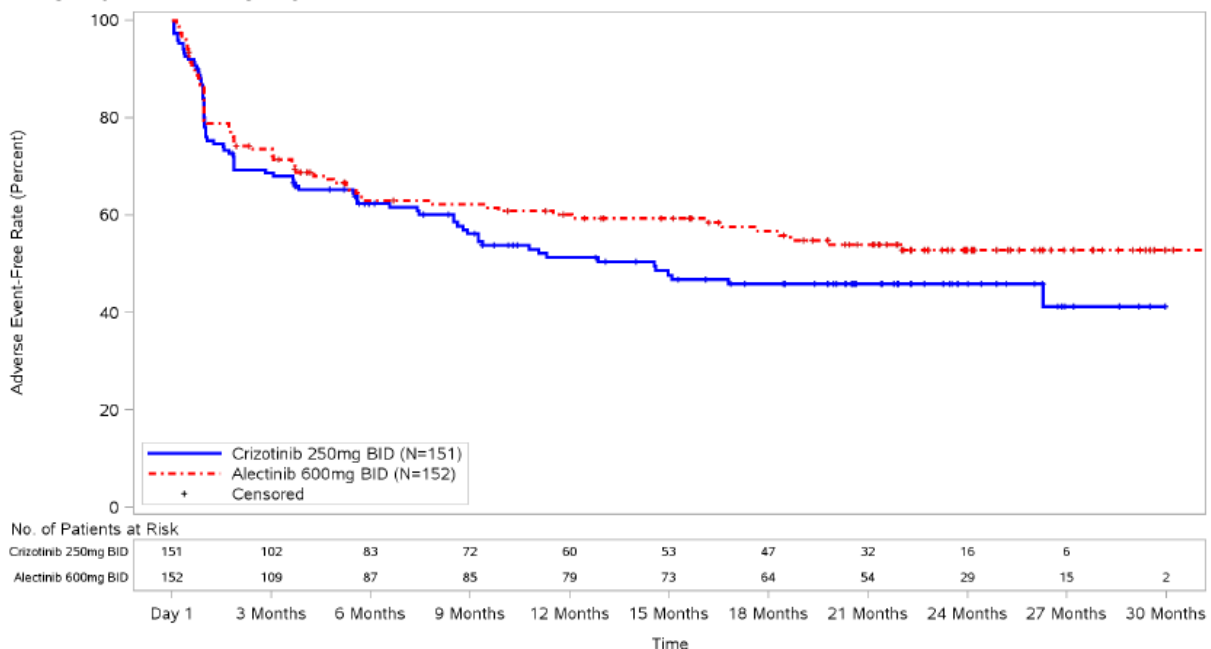
Kaplan-Meier Plot for Time to Unconfirmed Deterioration of Social Functioning (QLQ-C30)
Protocol: BO28984
Study Population: ITT Population



Clinical Cut-off Date: 09FEB2017

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

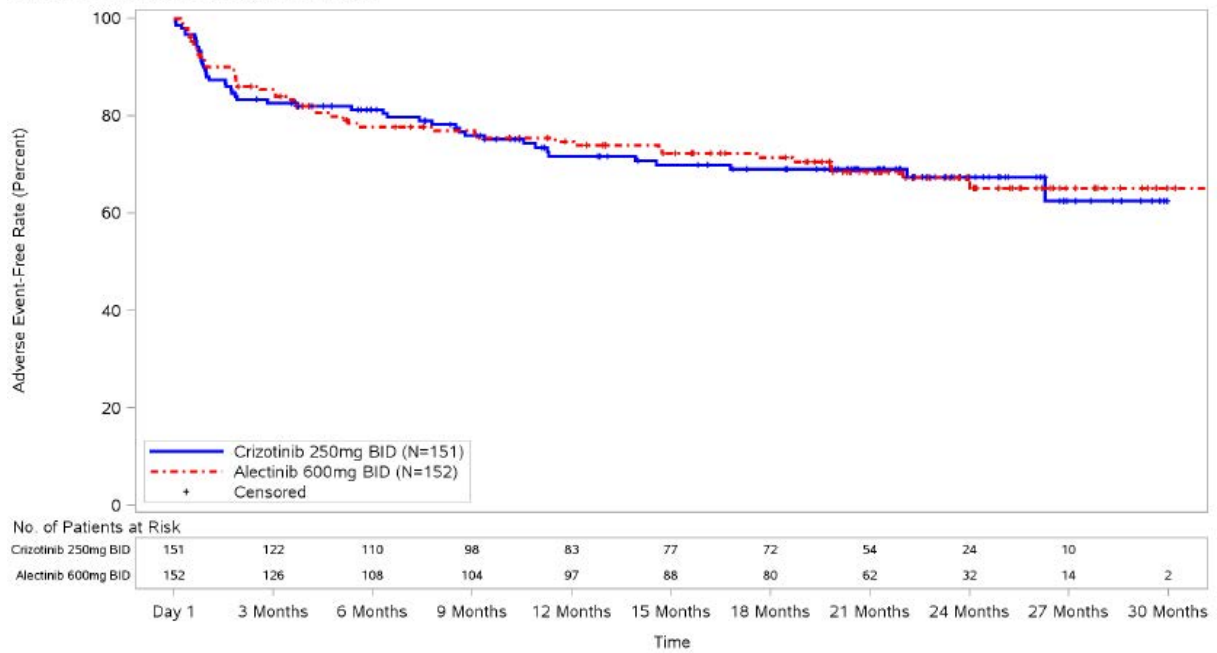
Kaplan Meier Plot of Time to Grade 3-5 Adverse Events
STUDY: BO28984 (t28984b)
Study Population: Safety Population



Clinical Cut-off Date: 09MAY2017

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Kaplan Meier Plot of Time to Serious Adverse Events
STUDY: BO28984 (t28984b)
Study Population: Safety Population



Clinical Cut-off Date: 09MAY2017

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 8 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 152	Crizotinib N = 151
ALEX (2. Datenschnitt)		
Gesamtrate UE	147 (96,7)	147 (97,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87 (57,2)	121 (80,1)
Obstipation	54 (35,5)	50 (33,1)
Uebelkeit	23 (15,1)	74 (49,0)
Diarrhoe	20 (13,2)	69 (45,7)
Erbrechen	12 (7,9)	61 (40,4)
Dyspepsie	5 (3,3)	13 (8,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	79 (52,0)	89 (58,9)
Oedem peripher	26 (17,1)	46 (30,5)
Ermuedung	30 (19,7)	25 (16,6)
Asthenie	12 (7,9)	13 (8,6)
Fieber	8 (5,3)	14 (9,3)
Untersuchungen	72 (47,4)	71 (47,0)
Alaninaminotransferase erhoehrt	24 (15,8)	47 (31,1)
Aspartataminotransferase erhoehrt	23 (15,1)	38 (25,2)
Bilirubin im Blut erhoehrt	25 (16,4)	2 (1,3)
Kreatinin im Blut erhoehrt	13 (8,6)	11 (7,3)
Gewicht erhoehrt	14 (9,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (28,9)	69 (45,7)
Geschmacksstoerung	5 (3,3)	30 (19,9)
Schwindelgefuehl	12 (7,9)	22 (14,6)
Kopfschmerz	11 (7,2)	13 (8,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	62 (40,8)	45 (29,8)
Infektion der oberen Atemwege	13 (8,6)	13 (8,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	56 (36,8)	44 (29,1)
Arthralgie	16 (10,5)	13 (8,6)
Myalgie	24 (15,8)	3 (2,0)
Rueckenschmerzen	13 (8,6)	9 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	51 (33,6)	47 (31,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	44 (28,9)	39 (25,8)
Ausschlag	18 (11,8)	14 (9,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 8\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 152	Crizotinib N = 151
ALEX (2. Datenschnitt)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (23,7)	38 (25,2)
Appetit vermindert	14 (9,2)	14 (9,3)
Augenerkrankungen	13 (8,6)	52 (34,4)
Sehverschlechterung	3 (2,0)	18 (11,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35 (23,0)	21 (13,9)
Anaemie	31 (20,4)	9 (6,0)
Herzkrankungen	28 (18,4)	26 (17,2)
Bradykardie	10 (6,6)	14 (9,3)
Psychiatrische Erkrankungen	28 (18,4)	17 (11,3)
Schlaflosigkeit	16 (10,5)	9 (6,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (11,2)	6 (4,0)
Gefaesskrankungen	10 (6,6)	13 (8,6)
a: MedDRA Version 20.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 152	Crizotinib N = 151
ALEX (2. Datenschnitt)		
Gesamtrate SUE	46 (30,3)	45 (29,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (10,5)	9 (6,0)
Pneumonie	5 (3,3)	4 (2,6)
Lungeninfektion	3 (2,0)	0 (0,0)
Bronchitis	2 (1,3)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	2 (1,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (6,6)	11 (7,3)
Pneumonitis	2 (1,3)	4 (2,6)
Lungenembolie	2 (1,3)	3 (2,0)
Dyspnoe	2 (1,3)	1 (0,7)
Pneumothorax	2 (1,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,6)	9 (6,0)
Fieber	1 (0,7)	3 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,6)	6 (4,0)
Herzerkrankungen	4 (2,6)	5 (3,3)
Untersuchungen	4 (2,6)	4 (2,6)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,7)	4 (2,6)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (1,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	5 (3,3)
Uebelkeit	0 (0,0)	3 (2,0)
Erbrechen	0 (0,0)	2 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (3,3)	1 (0,7)
akute Nierenschädigung	4 (2,6)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (2,0)	2 (1,3)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	4 (2,6)
tiefe Beinvenenthrombose	0 (0,0)	2 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,3)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	2 (1,3)
Verwirrheitszustand	1 (0,7)	2 (1,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,3)	0 (0,0)
Anaemie	2 (1,3)	0 (0,0)
a: MedDRA Version 20.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 152	Crizotinib N = 151
SOC^a		
PT^a		
ALEX (2. Datenschnitt)		
Gesamtrate schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3	68 (44,7)	77 (51,0)
Untersuchungen	20 (13,2)	38 (25,2)
Alaninaminotransferase erhoelt	7 (4,6)	24 (15,9)
Aspartataminotransferase erhoelt	8 (5,3)	16 (10,6)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoelt	5 (3,3)	2 (1,3)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	0 (0,0)	5 (3,3)
Bilirubin im Blut erhoelt	3 (2,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	16 (10,5)	9 (6,0)
Pneumonie	4 (2,6)	3 (2,0)
Harnwegsinfektion	4 (2,6)	1 (0,7)
Lungeninfektion	3 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (5,3)	11 (7,3)
Lungenembolie	2 (1,3)	5 (3,3)
Pneumonitis	0 (0,0)	3 (2,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (4,6)	7 (4,6)
Anaemie	7 (4,6)	1 (0,7)
Neutropenie	0 (0,0)	6 (4,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	7 (4,6)	7 (4,6)
Hyponatriaemie	2 (1,3)	3 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2,0)	10 (6,6)
Uebelkeit	1 (0,7)	5 (3,3)
Erbrechen	0 (0,0)	5 (3,3)
Diarrhoe	1 (0,7)	3 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (3,3)	6 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,6)	6 (4,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (3,3)	3 (2,0)
Herzerkrankungen	3 (2,0)	3 (2,0)
Gefaessserkrankungen	1 (0,7)	5 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (3,3)	0 (0,0)
akute Nierenschaedigung	4 (2,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (2,6)	0 (0,0)
Ausschlag	3 (2,0)	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib (Fortsetzung)

a: MedDRA Version 20.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 152	Crizotinib N = 151
SOC^a		
PT^a		
ALEX (2. Datenschnitt)		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	18 (11,8)	19 (12,6)
Untersuchungen	5 (3,3)	10 (6,6)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,3)	9 (6,0)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (1,3)	6 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,7)	5 (3,3)
Pneumonitis	1 (0,7)	4 (2,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (2,6)	0 (0,0)
Hyperbilirubinaemie	2 (1,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,3)	1 (0,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,3)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (2,0)	0 (0,0)
akute Nierenschädigung	3 (2,0)	0 (0,0)

a: MedDRA Version 20.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche PatientenLiga Atemwegs- erkrankungen e. V. – DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer

Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?