

# 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 (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)**

Vom 21. Juni 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Juni 2018 (BAnz AT 25.06.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Alectinib gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Alectinib**

Beschluss vom: 21. Juni 2018

In Kraft getreten am: 21. Juni 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2017):**

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Crizotinib

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Crizotinib:**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Studie ALEX: Alectinib versus Crizotinib

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b)</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
<b>Mortalität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)</b>					
Gesamtüberleben					
	152	n. e. [n. e.; n. e.] <sup>d)</sup> 35 (23,0)	151	n. e. [n. e.; n. e.] <sup>d)</sup> 40 (26,5)	0,76 [0,48; 1,20] 0,241
<b>Morbidität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>e)</sup>					
	152	25,7 [19,9; n. e.] 63 (41,4)	151	10,4 [7,7; 14,6] 92 (60,9)	0,50 [0,36; 0,70] < 0,0001 AD = + 15,3 Monate
Zeit bis zum ZNS-Progress					
Ohne Zensurierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS <sup>f)</sup>					
Nach RANO-HGG	152	k. A.	151	k. A.	k.A.
Nach RECIST 1.1	152	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (14,5)	151	14,6 [9,4; 21,9] 71 (47,0)	0,21 [0,13; 0,35] <0,001
Mit Zensurierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS <sup>f)</sup>					
Nach RANO-HGG	152	k. A. 16 (10,5)	151	k. A. 54 (35,8)	0,18 [0,10; 0,33] <sup>g)</sup> <0,001
Nach RECIST 1.1	152	k. A. 18 (11,8)	151	k. A. 68 (45,0)	0,16 [0,10; 0,28] <sup>g)</sup> <0,001

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-67) und dem Addendum (A18-30), sofern nicht anders angezeigt.

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b)</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung <sup>n))</sup>					
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
Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>n)</sup>					
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 AD = + 18,3 Monate
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 AD = +13,8 Monate
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

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b)</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung <sup>lxxx)</sup>					
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
Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>n)</sup>					
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 <sup>j)</sup>
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

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b)</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)- Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>					
Verschlechterung ≥ 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
Verschlechterung ≥ 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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt: 9. Februar 2017)</b>					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)					
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung <sup>****)</sup>					
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
Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>n)</sup>					
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

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b)</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
<b>Nebenwirkungen (2. Datenschnitt: 9. Mai 2017)</b>					
UE (Gesamt)	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] <sup>k)</sup> 0,917 <sup>l)</sup>
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	152	k. A.  68 (44,7)	151	k. A.  77 (51,0)	0,80 [0,58; 1,12] <sup>k)</sup> 0,187 <sup>l)</sup>
Abbruch wegen UE	152	k. A.  18 (11,8)	151	k. A.  19 (12,6)	RR <sup>m)</sup> : 0,94 [0,51; 1,72] 0,897
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	152	k. A.  87 (57,2)	151	k. A.  121 (80,1)	0,44 [0,34; 0,58] <sup>k)</sup> < 0,001 <sup>l)</sup>
Augenerkrankungen					
	152	k. A.  13 (8,6)	151	k. A.  52 (34,4)	0,20 [0,11; 0,37] <sup>k)</sup> < 0,001 <sup>l)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	152	k. A.  17 (11,2)	151	k. A.  6 (4,0)	2,86 [1,13; 7,24] <sup>k)</sup> 0,021 <sup>l)</sup>
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
	152	k. A.  0 (0,0)	151	k. A.  3 (2,0)	– <sup>n)</sup>  0,047 <sup>l)</sup>
Erkrankungen des Nervensystems					
	152	k. A.  44 (28,9)	151	k. A.  69 (45,7)	0,52 [0,35; 0,75] <sup>k)</sup> < 0,001 <sup>l)</sup>
Myalgie					
	152	k. A.  24 (15,8)	151	k. A.  3 (2,0)	8,39 [2,53; 27,88] <sup>k)</sup> < 0,001 <sup>l)</sup>

Endpunkt	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>b)</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c)</sup>
Torsade de pointes / QT-Verlängerung					
	152	k. A.  0 (0,0)	151	k. A.  8 (5,3)	_ <sup>n)</sup>  0,004 <sup>l)</sup>
<p>a) stratifiziertes Cox-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja / nein), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b) stratifizierter Log-Rank Test mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja / nein), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>c) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>d) 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>e) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>f) Nach Therapieende erfolgte keine weitere systematische Nachbeobachtung des ZNS-Progresses.</p> <p>g) Cause-specific Hazard Ratio; konkurrierende Risikoanalyse mit ZNS-Progress, nicht-ZNS-Progress und Tod als konkurrierende Ereignisse.</p> <p>h) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.</p> <p>i) bestätigt definiert als Verschlechterung über mindestens 2 aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von 5 Wochen nach initialer Verschlechterung.</p> <p>j) Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank Test, primäre Methode) und 95 %-KI (Cox-Modell, nicht primäre Methode) wegen unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>k) unstratifiziertes Cox-Modell.</p> <p>l) unstratifizierter Log-Rank Test.</p> <p>m) KI (asymptotisch), p-Wert (unbedingter, exakter Test: CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).</p> <p>n) Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da diese nicht informativ sind.</p> <p>AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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 einem 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; RANO-HGG: Response Assessment in Neuro-Oncology-Kriterien für hochgradige Gliome; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; ZNS: Zentralnervensystem.</p>					

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 350 – 850 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alecensa® (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004164/WC500225707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Alectinib soll durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

### ALK-Nachweis

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.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	103.533,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Crizotinib	66.946,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1.Juni 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juni 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken