

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Alectinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, ALK+, hohes Rezidivrisiko, adjuvante
Therapie)

Vom 16. Januar 2025

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alectinib (Alecensa) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 9 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung | 16 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 18 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 19 |
| 2.4 | Therapiekosten | 19 |
| 2.5 | Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können..... | 25 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 28 |
| 4. | Verfahrensablauf | 29 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Alectinib (Alecensa) wurde am 1. Mai 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 6. Juni 2024 hat Alectinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Juli 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Alectinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung

nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Alectinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alectinib (Alecensa) gemäß Fachinformation

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Januar 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:

Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin

und

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes.

- b) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Alectinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Pembrolizumab und Vinorelbin zugelassen.
- zu 2. Für Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC kann im Einzelfall nach einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie eine Strahlentherapie folgen. Diese wird aber nicht regelhaft angewendet. Für die vorliegende Therapiesituation geht der G-BA daher davon aus, dass eine Strahlentherapie nur im Einzelfall für wenige Patientinnen und Patienten infrage kommt und daher nicht zu den Standardtherapien im Anwendungsgebiet gezählt wird.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Pembrolizumab (Beschluss vom 17. Oktober 2024)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Empfehlungen in Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC.

Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition UICC, die der Studie ALINA zugrunde lag.

Die Fachinformation von Alectinib stellt bei der Definition zum hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion auf die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie ALINA ab (Stadien IB T \geq 4 cm bis IIIA nach 7. Edition UICC).

Nach Stadienklassifikation in der 8. Edition UICC sind in Hinblick auf das Stadium IB in der Studie ALINA nur die Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Tumorgroße von exakt 4 cm aufweisen. Diesbezüglich wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens seitens der klinischen Experten ausgeführt, dass

Patientinnen und Patienten in den resektablen Stadien IIA bis IIIB (8. Edition UICC) als Patienten mit hohem Rezidivrisiko klassifiziert werden und eine Subgruppenbildung für Patientinnen und Patienten im Stadium IB obsolet sei.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IIB bis IIIA nach 8. Edition UICC bestimmt.

Vom zugelassenen Anwendungsgebiet sind sowohl Patientinnen und Patienten umfasst, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind und diese noch nicht erhalten haben, als auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder die für diese nicht geeignet sind. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird daher zwischen Patientinnen und Patienten unterschieden, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind (Patientengruppe a) oder die eine vorherige adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder die für diese nicht geeignet sind (Patientengruppe b).

a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Die Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien^{2,3,4,5} zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, Patientinnen und Patienten nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion in den Stadien II oder IIIA eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie anzubieten. Als Komponenten für die adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie auch niedrigerer Stadien werden in den Leitlinien die Wirkstoffe Cisplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed genannt.

Im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren zur adjuvanten Therapie des NSCLC⁶ wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und bei bestimmten Risikokonstellationen eine Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed eine Standardtherapie in der adjuvanten Therapie des NSCLC darstellt.

Eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel habe jedoch keinen Stellenwert in der adjuvanten Chemotherapie des NSCLC. Die Kombinationstherapie mit Paclitaxel wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie werden somit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapien im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes auf Basis der Verträglichkeit der Wirkstoffe Vinorelbin und Pemetrexed bestimmt.

² S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.

³ Daly ME et al., 2022. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. Lung cancer: diagnosis and management.

⁵ Pisters K et al., 2022. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

⁶ Osimertinib, Beschluss vom 19. Dezember 2024; Alectinib, Beschluss vom 16. Januar 2025

Von den vorgenannten Behandlungsoptionen ist nur Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die vorliegende Indikation zugelassen.

Die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere innerhalb des Stadiums IIIA, wird als sehr heterogen eingeschätzt. Nach R0 Resektion besteht für Patientinnen und Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 und IIIA2 zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Therapieoption der postoperativen Mediastinalbestrahlung. Die Indikation sollte laut aktuellen Leitlinien individuell geprüft, aber nicht routinemäßig gestellt werden. Aufgrund der unklaren Datenlage wird die adjuvante Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die systemische adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die noch keine Platin-basierte Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung erhalten haben, ist nur der Wirkstoff Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen.

Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

Laut S3-Leitlinie² wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, die bei Patientinnen und Patienten im Stadium II und bei gutem Allgemeinzustand mit einer cisplatinhaltigen Kombination erfolgen sollte. In Bezug auf die Wirkstoffe für die Kombination mit Cisplatin wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass die größte Evidenz für die Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin vorliegt. Zudem wird zur Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed ausgeführt, dass diese in einer randomisierten Studie mit 804 Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin ein ähnliches Gesamtüberleben bei allerdings besserer Verträglichkeit (weniger schwergradig febrile Neutropenie, Neutropenie und Anämie) zeigte.⁷ Weiterhin legt die S3-Leitlinie dar, dass Unverträglichkeiten von Cisplatin und Vinorelbin zu einer signifikanten Dosisreduktion dieser Kombination führten.

In der mündlichen Anhörung im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens zum ALK-positiven NSCLC wurde seitens der klinischen Experten der Stellenwert von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed dargelegt und darauf hingewiesen, dass Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed einen Teil des Therapiestandards darstellt.

Somit wird festgestellt, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Wirkstoffe Cisplatin und Pemetrexed in der Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine relevante Patientengruppe im Anwendungsgebiet den bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 AM-NutzenV.

⁷ Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501.

b) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC und nach platinbasierter Chemotherapie steht der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie zur weiteren adjuvanten Therapie zur Verfügung. Für diese Indikation wurde Pembrolizumab erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 12. Oktober 2023). Das zugelassene Anwendungsgebiet weist dabei keine Einschränkung in Hinblick auf den ALK-Status auf. In der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 17. Januar 2024).

Laut S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIA nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab angeboten werden. In der Empfehlung wird jedoch eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten ohne EGFR oder ALK Alteration.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Pembrolizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion in der medizinischen Versorgung entsprechenden Nachsorgeuntersuchungen zugeführt werden, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für

- a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und
- postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren und aus den oben genannten Gründen wird das beobachtende Abwarten für Patientinnen und Patienten im Stadium IB entfernt. Bei den postoperativen (adjuvanten) systemischen Chemotherapien wird die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel“ entfernt und die Behandlungsoption „Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed“ aufgenommen.

Infolge der Änderung der Behandlungsoptionen soll für die patientenindividuelle Auswahl der Allgemeinzustand berücksichtigt werden.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ALINA für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Studie ALINA wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Diese waren zudem Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alectinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ALINA vor. Die Studie wird in 113 Studienzentren in Australien, Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB (Tumorgröße ≥ 4 cm) bis IIIA eingeschlossen, für die eine ALK-positive Erkrankung nachgewiesen wurde. Die Stadieneinteilung zu Studienbeginn erfolgte anhand der Klassifikation der 7. Edition UICC.

Im Dossier wurde zusätzlich eine Klassifizierung nach der 8. Edition der UICC vorgelegt. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem für eine platinbasierte Chemotherapie gemäß lokaler Zulassung oder Leitlinien geeignet sein, einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG-Performance Status ≤ 1).

Insgesamt wurden zufällig 130 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Alectinib und 127 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie zugeteilt. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB [Tumor ≥ 4 cm] vs. II vs. IIIA, klassifiziert nach der 7. Edition UICC) und der Ethnizität (asiatisch vs. nicht asiatisch).

Die Behandlung mit Alectinib erfolgte über 24 Monate oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Patientin oder des Patienten, die Therapie abzubrechen oder bis zum Tod. Im Vergleichsarm konnte die Prüferärztin oder der Prüferarzt zwischen einer Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed wählen. Traten

unter der Behandlung mit Cisplatin inakzeptable Toxizitäten auf, konnte in den genannten Regimen Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie ALINA ist das krankheitsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie ALINA zum Datenschnitt vom 26. Juni 2023 vor. Es handelt sich dabei um den präspezifizierten Datenschnitt für das krankheitsfreie Überleben. Dieser Datenschnitt wird der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Limitationen der Studie ALINA

Auswahl der verschiedenen Therapieoptionen im Vergleichsarm

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Aus den vorliegenden Informationen zur Studie ALINA liegen jedoch keine Angaben zu Auswahlkriterien für die verschiedenen Therapieoptionen im Vergleichsarm vor.

Einsatz von Therapieoptionen, die nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind

In der Studie ALINA wechselten 13 der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm während der Behandlung von einer Therapie mit Cisplatin zu Carboplatin und eine Patientin oder ein Patient erhielt Carboplatin ab Therapiebeginn. Davon erhielten 12 (9 %) Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed und zwei (2 %) Personen Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin. Ein Patient oder eine Patientin (1 %) erhielt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Vinorelbin oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin sowie der Wirkstoff Gemcitabin sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ALINA operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Studienende.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (präspezifizierte Analyse für das krankheitsfreie Überleben) liegt insgesamt nur eine sehr geringe Ereigniszahl vor.

Morbidität

Rezidive

Der Endpunkt wird dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben und umfasst die Ereignisse lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC und Tod aus jeglichem Grund.

Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach vollständiger Tumorresektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erleiden oder bei denen ein neues primäres NSCLC auftritt oder die versterben. Als Ereignis gilt das erste qualifizierende Ereignis.

Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod, je nachdem, was zuerst auftritt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte sowohl Analysen gemäß prüfärztlicher Einschätzung als auch ergänzend gemäß Blinded Independent Central Review (BICR) vor.

Zwischen den Auswertungen zeigen sich insbesondere im Kontrollarm Unterschiede zwischen prüfärztlicher und BICR-Einschätzung, ob im Studienverlauf Rezidive auftraten. Demnach wurden gemäß prüfärztlicher Einschätzung 11 (22 %) Rezidive mehr im Vergleichsarm festgestellt, womit sich eine deutliche Imbalance bei den Rezidiven zwischen prüfärztlicher und BICR-Einschätzung für den Kontrollarm zeigt.

Die prüfärztliche Einschätzung erfolgte auf Basis radiologischer und (sofern verfügbar) pathologischer Daten sowie des klinischen Status. Für das BICR geht aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers lediglich hervor, dass die Einschätzung auf Grundlage radiologischer und anderer Daten erfolgte. Laut European Public Assessment Report handelt es sich um ein retrospektives BICR, weshalb davon ausgegangen wird, dass die Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfärztes maßgeblich für die Entscheidung zum Therapieabbruch war (und somit das Ende der bildgebenden Untersuchungen bestimmte) und in der Folge die Einschätzung des BICR für diese Entscheidung keine Berücksichtigung fand. Für den Fall, dass das BICR im Nachgang zu der abweichenden Einschätzung kam, dass noch kein Rezidiv vorlag, wird entsprechend davon ausgegangen, dass dem BICR im Anschluss keine weiteren Scans vorlagen, um ein Rezidiv (gemäß BICR) festzustellen.

Zwar ist eine BICR-Analyse grundsätzlich methodisch einer Bewertung durch Prüfärzten überlegen. Im vorliegenden Fall weist die BICR-Analyse jedoch die beschriebenen Limitationen auf, weshalb die BICR-Analysen nur ergänzend dargestellt werden.

In beiden Endpunkten (Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) zeigt sich auf Grundlage der prüfärztlichen Einschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib, dessen Ausmaß als eine sehr große Verbesserung bewertet wird.

Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die vorliegenden Auswertungen auf einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 28 Monaten basieren (Interventionsarm 30,0 Monaten, Kontrollarm 23,5 Monaten). Eine mediane Beobachtungsdauer von ca. 28 Monaten wird in der vorliegenden Therapiesituation als nicht ausreichend erachtet, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs hinreichend abzubilden.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. Der Gesundheitszustand sollte gemäß Studienprotokoll alle 3 Wochen bis Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen bis zum Rezidiv, Tod, Widerruf der Einwilligung oder Woche 96 erhoben werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legte sowohl Responderanalysen zur Verschlechterung zu Woche 12 als auch Auswertungen mittels gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) zur Veränderung zu Woche 12 vor.

Da sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen zeigten, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die MMRM-Analyse zur Veränderung zu Woche 12 herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zu beachten ist, dass die vorliegenden Auswertungen zum Gesundheitszustand lediglich Aussagen über einen einzelnen frühen Zeitpunkt während der Behandlung erlauben. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm wurden für 4 Zyklen à 21 Tage mit platinbasierter Chemotherapie behandelt. Insofern bilden die Analysen zu Woche 12 insbesondere im Kontrollarm einen Zeitpunkt mit hoher Belastung ab. Obwohl der Gesundheitszustand bis zu Woche 96 erhoben wurde, liegen keine Auswertungen über den gesamten Erhebungszeitraum vor. Aussagen zu längerfristigen Effekten auf den Gesundheitszustand können daher auf Basis der Daten nicht getroffen werden.

Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des SF-36v2 erfasst. Der Fragebogen sollte gemäß Studienprotokoll alle 3 Wochen bis Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen bis zum Rezidiv, Tod, Widerruf der Einwilligung oder Woche 96 erhoben werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legte sowohl Responderanalysen zur Verschlechterung zu Woche 12 als auch und Auswertungen mittels MMRM zur Veränderung zu Woche 12 vor.

Als Verschlechterung galt eine Abnahme um $\geq 9,4$ Punkte für den körperlichen Summenscore (PCS) bzw. $\geq 9,6$ Punkte bei dem psychischen Summenscore (MCS). Dementsprechend können die Responderanalysen zur Verschlechterung zu Woche 12 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

In der Auswertung zur Verschlechterung zu Woche 12 zeigt sich für den PCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hingegen zeigt sich für den MCS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Zu beachten ist, dass die vorliegenden Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lediglich Aussagen über einen einzelnen frühen Zeitpunkt während der Behandlung erlauben. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden für 4 Zyklen à 21 Tage mit platinbasierter Chemotherapie behandelt. Insofern bilden die Analysen zu Woche 12 insbesondere im Vergleichsarm einen Zeitpunkt mit hoher Belastung ab. Obwohl der

Gesundheitszustand bis zu Woche 96 erhoben wurde, liegen keine Auswertungen über den gesamten Erhebungszeitraum vor.

Aussagen zu längerfristigen Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können daher auf Basis der Daten nicht getroffen werden.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Nebenwirkungen erfolgt in beiden Behandlungsgruppen bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Aufgrund der abweichenden Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen unterscheidet sich die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen deutlich (24,8 Monate im Interventionsarm vs. 3,7 Monate im Kontrollarm). Daher bildet das Hazard Ratio nur etwa die ersten 4 Monate ab.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie ALINA traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie.

Therapieabbrüche aufgrund von UE (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm)

Angaben für den Abbruch von mindestens einer Wirkstoffkomponente liegen nicht vor. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie vor.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie, während sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse wird die Aussagekraft des vorliegenden Subgruppenergebnisses für das Merkmal Alter für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet und nicht herangezogen.

Spezifische UE

Unwohlsein (UE), Appetit vermindert (UE) und Hämatopoetische Zytopenien (schwere UE)

Für die spezifischen UE Unwohlsein (UE), Appetit vermindert (UE) und Hämatopoetische Zytopenien (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib im Vergleich zu der platinbasierten Chemotherapie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)

Für den Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib im Vergleich zu der platinbasierten Chemotherapie.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie, während sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse wird die Aussagekraft des vorliegenden Subgruppenergebnisses für das Merkmal Alter für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet und nicht herangezogen.

Hepatotoxizität (schwere UE) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (schwere UE)

Für die spezifischen UE Hepatotoxizität (schwere UE) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie.

Myalgie (schwere UE) und ILD / Pneumonitis (SUE)

Für die Endpunkte Myalgie (schwere UE) und ILD / Pneumonitis (SUE) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt zeigen sich für Alectinib Vorteile bei den schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail lassen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile für die Behandlung mit Alectinib im Vergleich zu der platinbasierten Chemotherapie feststellen. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen jedoch nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der etwa ersten 4 Monate der Therapie ableiten. Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Alectinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv liegen Ergebnisse der Studie ALINA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. In den beiden Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib, der als eine sehr große Verbesserung gewertet wird.

Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aussagen zu längerfristigen Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können auf Basis der Daten nicht getroffen werden. In den Auswertungen zur Verschlechterung zu Woche 12 (erhoben mittels SF 36) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Alectinib für den psychischen Summenscore (MCS) vor. Für den körperlichen Summenscore (PCS) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen für die Nebenwirkungen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum

der etwa ersten 4 Monate der Therapie ableiten. Es ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Alectinib bei den schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail lassen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile für die Behandlung mit Alectinib im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie feststellen.

In der Gesamtbetrachtung liegen für Alectinib Vorteile bei den Endpunkten zu Rezidiven und bei den schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE vor.

In der Gesamtbewertung wird für Alectinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der noch laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie ALINA. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Aus den vorliegenden Informationen zur Studie ALINA liegen jedoch keine Angaben zu Auswahlkriterien für die verschiedenen Therapieoptionen im Vergleichsarm vor.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.

Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher Sicherheit von einem Vorteil für Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie ausgegangen. Unsicherheiten verbleiben jedoch, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ALINA erst ca. 28 Monate beträgt. Eine mediane Beobachtungsdauer von ca. 28 Monaten wird in der vorliegenden Therapiesituation als nicht ausreichend erachtet, um den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs hinreichend abzubilden. Darüber hinaus ergeben sich zusätzliche Unsicherheiten, da sich für den Kontrollarm eine deutliche Imbalance bei den Rezidiven zwischen prüfärztlicher Einschätzung und BICR-Einschätzung zeigt.

Sowohl die Ergebnisse zum Gesundheitszustand als auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf Analysen zu Woche 12 im Studienverlauf. Diese erlauben somit lediglich Aussagen über einen einzelnen frühen Zeitpunkt während der Behandlung und bilden insbesondere im Kontrollarm einen Zeitpunkt mit hoher Belastung ab. Aussagen zu längerfristigen Effekten auf den Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität können daher auf Basis der Daten nicht getroffen werden, womit weitere Unsicherheiten verbleiben.

Für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen resultieren Unsicherheiten aus der kurzen Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten ca. 4 Monate der Therapie abzuleiten. Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.

- b) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Alectinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind
und
- b) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes bestimmt.

Für die Bewertung liegen die Ergebnisse aus der Phase-III-Studie ALINA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Alectinib.

Aussagen zu längerfristigen Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können nicht getroffen werden. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Alectinib für den psychischen Summenscore (MCS) zu Woche 12 vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Alectinib für die schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail lassen sich bei spezifischen UE Vor- und Nachteile für Alectinib feststellen.

Im Ergebnis wird für Alectinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie festgestellt.

Unsicherheiten ergeben sich, da keine Angaben zu Auswahlkriterien für die verschiedenen Therapieoptionen im Vergleichsarm vorliegen und aufgrund der fehlenden Verblindung. Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher Sicherheit von einem Vorteil für Alectinib ausgegangen, es verbleiben jedoch Unsicherheiten, da die mediane Beobachtungsdauer mit ca. 28 Monate nicht den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs hinreichend abbildet. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität basieren auf Analysen zu Woche 12. Für die Nebenwirkungen sind nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten ca. 4 Monate der Therapie abzuleiten. Es verbleiben somit Unsicherheiten, da keine Aussagen zu längerfristigen Effekten möglich sind.

Die Aussagesicherheit wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten festgelegt.

Für die Patientenpopulation b) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Diese Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet, die sich maßgeblich aus folgenden Aspekten ergeben:

In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko herangezogenen Publikation (Kraywinkel et al. (2018)) für die Zuordnung der Tumorstadien gemäß UICC konnte nur in ca. 80 % der NSCLC-Fälle eine Zuordnung der Tumorstadien vorgenommen werden. Die Anteilswerte je Stadium würden möglicherweise anders ausfallen, sofern Angaben für diejenigen Fälle mit unbekanntem UICC-Stadium vorgelegen hätten. Ferner definiert der pharmazeutische Unternehmer die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko ausgehend von den Tumorstadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage und orientiert sich dabei an Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Alectinib. Durch die nunmehr 8. UICC-Auflage ergeben sich teilweise Änderungen in den Stadienklassifikationen und den Anteilswerten für die einzelnen Stadien.

Hinsichtlich des Anteils von Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion ergeben sich Unsicherheiten, da sich die herangezogenen Anteilswerte jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen.

Für den Anteil von Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC liegen Unsicherheiten vor, da in den Anteilswerten auch Stadien umfasst sind, die nicht von der beschriebenen Definition des hohen Rezidivrisikos umfasst sind. Auch ist unklar, ob die in den zugrunde liegenden Publikationen von Blackhall et al. (2014) und Chaft et al. (2018) Patientinnen und Patienten enthaltenen sind, die eine R0-Resektion aufweisen oder auch Patientinnen und Patienten in die Berechnung eingegangen sind, die keine vollständige Tumorresektion hatten. Darüber hinaus basieren die herangezogenen Publikationen auf einer eingeschränkten Datengrundlage.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weitere Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV vorgelegt, in denen er entsprechende Anteile und Anzahlen für beide Patientenpopulationen herleitet. Diese Angaben sind mit relevanten Unsicherheiten behaftet, weshalb diese nicht für die vorliegende Bewertung zugrunde gelegt werden. Die maßgeblichen Unsicherheiten ergeben sich aus folgenden Aspekten:

Zur Definition der Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet bzw. ungeeignet ist, ist festzustellen, dass in der klinischen Praxis nicht allein der ECOG-PS von 0 bzw. 1 ausschlaggebend für die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie ist, sondern auch andere Kriterien für diese Entscheidung Berücksichtigung finden können. Die ausschließliche Berücksichtigung des Kriteriums eines ECOG-PS von 0 oder 1 für die Eignung einer platinbasierten Chemotherapie vor dem Hintergrund weiterer zu berücksichtigender Kriterien führt zu Unsicherheit. Zudem wird bei dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht berücksichtigt, dass die Patientenpopulation b nicht nur jene Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist, sondern auch jene, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Ein Teil der Patientinnen und Patienten aus

Patientenpopulation a würde nach Erhalt einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie in die Gruppe der Patientenpopulation b fallen.

In Hinblick auf die herangezogenen Quellen zur Ermittlung der Anteilsspannen für die Patientengruppen a und b ist festzustellen, dass diese jeweils eine sehr kleine Datenbasis aufweisen. In der Publikation von Schmid et al. (2022) wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (z. B. Stadien IA oder IIIB). Der Publikation lässt sich entnehmen, dass 40 % der Patientinnen und Patienten in Stadium I und 50 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III waren. Darüber hinaus lagen bei 15 der 48 Patientinnen und Patienten (ca. 31 %) keine Angaben zum ECOG-PS zum Zeitpunkt der Diagnose vor. Der ermittelte Anteilswert derjenigen mit einem ECOG-PS 0 bzw. 1 würde möglicherweise anders ausfallen, sofern Angaben für diejenigen Fälle mit unbekanntem ECOG-PS vorliegen würden. Des Weiteren sind in der Publikation nicht ausschließlich bereits resezierte Patientinnen und Patienten umfasst, sodass eine Übertragbarkeit des Anteilswerts auf die im ursprünglich eingereichten Dossier angegebene Patientenzahl nur eingeschränkt gewährleistet ist.

Auch für die Auswertung auf Basis der Flatiron eNSCLC EDM Datenbank, die der pharmazeutische Unternehmer für die obere Grenze heranzieht, wurden möglicherweise Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Stadien aufweisen, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (z. B. Stadium IIIB). Für 12 von 27 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (ca. 44 %) liegen keine Angaben zum ECOG-PS vor. Hierdurch entsteht ebenfalls Unsicherheit, da der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Anteilswert auch anders ausfallen kann, sofern Angaben für diejenigen Fälle mit unbekanntem ECOG-PS vorliegen würden.

2.3 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: 18. Dezember 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁸.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Kostendarstellung für die Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin wird auf die S3-Leitlinie und die darin referenzierte Quelle abgestellt^{2,9}.

Für Pemetrexed, als Bestandteil der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed, besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostendarstellung wird auf die Studie von Kenmotsu et al. abgestellt.¹⁰

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|-----------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Alectinib | kontinuierlich, 2 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von | | | | |
| o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin | | | | |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |

⁸ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

⁹ Randomized Phase III Study of Cisplatin With Pemetrexed and Cisplatin With Vinorelbine for Completely Resected Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: The JIPANG Study Protocol. Yamamoto, Nobuyuki et al. Clinical Lung Cancer, Volume 19, Issue 1.

¹⁰ Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Vinorelbin | 2 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 2 | 34,8 |
| o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ¹⁰ | | | | |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Pemetrexed | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |

b) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|-----------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Alectinib | kontinuierlich, 2 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | nicht bezifferbar | | | |

Verbrauch:

a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|----------------------|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Alectinib | 600 mg | 1 200 mg | 8 x 150 mg | 365,0 | 2 920 x 150 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|--|--|---|---|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von | | | | | |
| o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin | | | | | |
| Cisplatin | 80 mg/m ² = 152,8 mg | 152,8 mg | 1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 17,4 | 17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg |
| Vinorelbin | 25 mg/m ² = 47,8 mg - 30 mg/m ² = 57,3 mg | 47,8 mg - 57,3 mg | 1 x 50 mg - 1 x 10 mg + 1 x 50 mg | 34,8 | 34,8 x 50 mg - 34,8 x 10 mg + 34,8 x 50 mg |
| o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ¹⁰ | | | | | |
| Cisplatin | 75 mg/m ² KOF = 143,3 mg | 143,3 mg | 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 17,4 | 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg |
| Pemetrexed | 500 mg/m ² KOF = 955 mg | 955 mg | 1 x 1 000 mg | 17,4 | 17,4 x 1 000 mg |

b) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|----------------------|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Alectinib | 600 mg | 1 200 mg | 8 x 150 mg | 365,0 | 2 920 x 150 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | nicht bezifferbar | | | | |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|-------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Alectinib 150 mg | 224 HKP | 5 976,91 € | 2,00 € | 338,05 € | 5 636,86 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| a) <u>Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind</u> | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) | nicht bezifferbar | | | | |
| Cisplatin 10 mg | 1 IFK | 17,53 € | 2,00 € | 0,30 € | 15,23 € |
| Cisplatin 50 mg | 1 IFK | 47,71 € | 2,00 € | 1,73 € | 43,98 € |
| Cisplatin 100 mg | 1 IFK | 76,59 € | 2,00 € | 3,10 € | 71,49 € |
| Pemetrexed 1 000 mg | 1 IFK | 1 124,81 € | 2,00 € | 52,84 € | 1 069,97 € |
| Vinorelbin 50 mg | 1 IFK | 152,64 € | 2,00 € | 6,71 € | 143,93 € |
| Vinorelbin 10 mg | 1 IFK | 38,90 € | 2,00 € | 1,31 € | 35,59 € |
| b) <u>Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind</u> | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | nicht bezifferbar | | | | |
| Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat | | | | | |

Stand Lauer-Tabax: 15. Dezember 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln in der Therapieoption Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der oben genannten Therapieoption berücksichtigt.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|--|------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | | | | |
| Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin | | | | | | | |
| Cisplatin 17,4 Zyklen | | | | | | | |
| Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. | | | | | | | |
| Hydrierung und forcierte Diurese | | | | | | | |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | 10 x 500 ml INF | 105,54 € | 5,28 € | 4,26 € | 96,00 € | 17,4 | 167,04 € |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag | 10 x 1000 ml INF | 23,10 € | 1,16 € | 1,89 € | 20,05 € | 17,4 | 104,66 € - 174,44 € |
| Abkürzungen: INF = Infusionslösung | | | | | | | |

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines

bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der

medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Alectinib (Alecensa); Alecensa; Stand: Oktober 2024

- b) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Alectinib (Alecensa); Alecensa; Stand: Oktober 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 2. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Alectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. November 2024 statt.

Mit Schreiben vom 26. November 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 13. Dezember 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Juni 2024 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 19. November 2024 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. November 2024 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 3. Dezember 2024 17. Dezember 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |

| | | |
|--------------------------------|-----------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Januar 2025 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. Januar 2025 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken