

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28
5.	Beschluss	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	41
B.	Bewertungsverfahren	42
1.	Bewertungsgrundlagen	42
2.	Bewertungsentscheidung	42
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
2.2	Nutzenbewertung	42
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	43
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	50

5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG	50
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	86
5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	95
5.4	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH.....	103
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	113
5.6	Stellungnahme der AIO, DGHO und DGP	118
D.	Anlagen	152
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	152
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	164

A. Tragende Gründe und Beschluss

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
- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes.

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

- 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.

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:

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

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.

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.

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.

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 Tumoresektion, 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 Prüffärztin oder der Prüfarzt 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 Tumoresektion 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 Prüfarztes 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 Prüferärzten überlegen. Im vorliegenden Fall weist die BCIR-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 prüferärztlichen 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 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

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

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
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
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 -	47,8 mg -	1 x 50 mg -	34,8	34,8 x 50 mg -
	30 mg/m ² = 57,3 mg	57,3 mg	1 x 10 mg + 1 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/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener 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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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-Tab: 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 Unternehmen. 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 Tumorsektion, 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

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 24.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Alectinib gemäß dem Beschluss vom 21. Juni 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Alectinib

Beschluss vom: 16. Januar 2025

In Kraft getreten am: 16. Januar 2025

BAnz AT 03.02.2025 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juni 2024):

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 neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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:

Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin
und
- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alectinib gegenüber einer patientenindividuellen Therapie:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

- 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:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. Vorteil im psychischen Summenscore des SF-36 nur zu Woche 12.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile in den Endpunkten SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ALINA

- Vergleich: Alectinib **vs.** platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed. Bei inakzeptabler Toxizität konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.)
- Studiendesign: offen, randomisiert, multizentrisch
- Datenschnitt vom 26. Juni 2023

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-73) und dem Addendum (A24-115), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Alectinib		platinbasierte Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben	130	n. e. 2 (1,5)	127	n. e. 4 (3,1)	0,46 [0,08; 2,52] 0,360 ^b

Morbidität

Rezidive					
Rezidivrate ^c (Prüfärztin bzw. Prüfarzt)	130	- 15 (11,5)	127	- 50 (39,4)	RR: 0,29 [0,17; 0,49] < 0,001 ^d AD: - 27,9 %
Todesfall	130	- 0 (0)	127	- 1 (0,8)	-
lokales Rezidiv	130	- 8 (6,2)	127	- 20 (15,7)	-
regionales Rezidiv	130	- 5 (3,8)	127	- 12 (9,4)	-
Fernrezidiv	130	- 5 (3,8)	127	- 27 (21,3)	-
neues primäres NSCLC	130	- 1 (0,8)	127	- 0 (0)	-
krankheitsfreies Überleben ^e (Prüfärztin bzw. Prüfarzt)	130	n. e. 15 (11,5)	127	41,3 [28,5; n. b.] 50 (39,4)	0,24 [0,13; 0,43] < 0,001 ^b
Rezidivrate (BICR; ergänzend dargestellt)	130	- 16 (12,3)	127	- 39 (30,7)	RR: 0,40 [0,24; 0,67] < 0,001 ^d
krankheitsfreies Überleben ^e (BICR; ergänzend dargestellt)	130	n. e. 16 (12,3)	127	n. e. [37,4; n. b.] 39 (30,7)	0,30 [0,17; 0,54] < 0,001 ^b

Endpunkt	Alectinib			platinbasierte Chemotherapie			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 12 MW ^g (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 12 MW ^g (SE)	MWD [95 %-KI] ^g
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^h							
	126	81,1 (16,4)	- 0,5 (1,1)	119	76,1 (15,2)	- 1,5 (1,2)	1,01 [- 1,81; 3,83]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Alectinib		platinbasierte Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
SF-36v2 - Verschlechterung zu Woche 12ⁱ					
körperlicher Summenscore (PCS)	109	7 (6,4)	91	5 (5,5)	1,37 [0,45; 4,17] 0,576
psychischer Summenscore (MCS)	109	8 (7,3)	91	22 (24,2)	0,30 [0,14; 0,65] 0,002 ^d AD: - 16,9 %
körperliche Funktionsfähigkeit	117	27 (23,1)	96	20 (20,8)	1,14 [0,69; 1,91]
körperliche Rollenfunktion	117	19 (16,2)	96	26 (27,1)	0,59 [0,35; 1,00]
körperlicher Schmerz	116	14 (12,1)	96	18 (18,8)	0,65 [0,34; 1,24]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	110	20 (18,2)	91	28 (30,8)	0,62 [0,38; 1,03]
Vitalität	116	17 (14,7)	96	25 (26,0)	0,58 [0,33; 1,01]
soziale Funktionsfähigkeit	117	15 (12,8)	96	22 (22,9)	0,55 [0,30; 1,00]

emotionale Rollen-funktion	117	22 (18,8)	96	38 (39,6)	0,46 [0,29; 0,72]
psychisches Wohlbefinden	116	11 (9,5)	96	16 (16,7)	0,57 [0,28; 1,16]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Alectinib		platinbasierte Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	128	k. A. 126 (98,4)	120	k. A. 112 (93,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	128	k. A. 17 (13,3)	120	k. A. 10 (8,3)	0,32 [0,10; 1,04] 0,048 ^j
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	128	k. A. 38 (29,7)	120	k. A. 37 (30,8)	0,50 [0,29; 0,85] 0,009 ^j
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	128	k. A. 7 (5,5)	120	k. A. 15 (12,5)	0,24 [0,08; 0,71] 0,005 ^j
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Myalgie (PT, schwere UE ^k)	128	k. A. 1 (0,8)	120	k. A. 0 (0)	n. b. [0,00; n. b.] 0,333 ^j
ILD / Pneumonitis ^l (SMQ, SUE)	128	k. A. 1 (0,8)	120	k. A. 0 (0)	n. b. [0,00; n. b.] 0,333 ^j
Hepatotoxizität ^m (SMQ, schwere UE ^k)	128	k. A. 6 (4,7)	120	k. A. 0 (0)	n. b. [0,00; n. b.] 0,029 ^j
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts (SOC, UE)	128	k. A. 87 (68,0)	120	k. A. 95 (79,2)	0,42 [0,31; 0,58] < 0,001 ^j

Unwohlsein (PT, UE)	128	k. A. 6 (4,7)	120	k. A. 16 (13,3)	0,27 [0,10; 0,74] 0,007 ^j
Appetit vermindert (PT, UE)	128	k. A. 7 (5,5)	120	k. A. 35 (29,2)	0,16 [0,07; 0,36] < 0,001 ^j
Hämatopoetische Zytopenien ⁿ (SMQ, schwere UE ^k)	128	k. A. 1 (0,8)	120	k. A. 25 (20,8)	0,03 [0,00; 0,25] < 0,001 ^j
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT, schwere UE ^k)	128	k. A. 8 (6,3)	120	k. A. 1 (0,8)	6,77 [0,83; 55,13] 0,038 ^j

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^b HR und KI aus Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch); p-Wert aus Log-Rank-Test
- ^c Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ist jeweils das erste qualifizierende Ereignis dargestellt. Allerdings ist die Summe der Ereignisse der Einzelkomponenten größer als die Anzahl an Ereignissen, die in die Rezidivrate eingehen.
- ^d Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- ^e Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 4 Monate nach Randomisierung abbildet.
- ^f Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^g MMRM adjustiert bezüglich Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- ^h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- ⁱ Eine Abnahme des PCS um $\geq 9,4$ Punkte bzw. des MCS um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.]). Für die Subskalen verwendet der pharmazeutische Unternehmer in Modul 4 A gerundete Responsekriterien. Die Responsekriterien der beiden Subskalen körperliche Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden weichen geringfügig von 15 % der Skalenspannweite ab.
- ^j HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. p-Wert aus Log-Rank-Test
- ^k operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- ^l operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow)
- ^m operationalisiert über die SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber - umfassende Suche (narrow)
- ⁿ operationalisiert über die SMQ Hämatopoetische Zytopenien (wide)

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PCS: körperlicher Summenscore; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- 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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- 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

circa 230 bis 452 Patientinnen und 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: 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	73 480,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin	
Cisplatin	2 274,18 €
Vinorelbin	5 008,76 € - 6 247,29 €
Gesamt:	7 282,94 € - 8 521,47 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	271,70 € - 341,48 €
Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed	
Cisplatin	2 009,18 €
Pemetrexed	18 617,48 €
Gesamt:	20 626,66 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Dezember 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €
Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	73 480,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- 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.

- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Januar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 03.02.2025 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Juli 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Alectinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Die vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung wurden dem G-BA am 13. Dezember 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie die vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, hohes Rezi



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, hohes Rezidivrisiko, adjuvante Therapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Alectinib
- **Handelsname:** Alecensa
- **Therapeutisches Gebiet:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-07-15-D-1079)

Modul 1

(PDF 426,76 kB)

Modul 2

(PDF 393,75 kB)

Modul 3

(PDF 1,19 MB)

Modul 4

(PDF 3,08 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 24,12 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,10 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alectinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, hohes Rezi Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Alectinib (Alecensa)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (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 Therapie unter Auswahl von
 - beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und
 - postoperativer (adjuvanter) systemischer 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.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Juni 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 739,18 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 244,52 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2024
 - Mündliche Anhörung: 25.11.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.11.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.11.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Alectinib - 2024-07-15-D-1079*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.11.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.11.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. November 2024 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Alectinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	05.11.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.11.2024
Amgen GmbH	04.11.2024
BeiGene Germany GmbH	04.11.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2024
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	06.11.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Holzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kellershohn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Chizari	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Sommer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. O'Meara	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Böllinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Hr. Bartsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Glas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BeiGene Germany GmbH						
Hr. Dr. Pägelow	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Reinart	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO/ DGHO/ DGP						
Hr. Prof. Dr. Huber	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	04.11.2024
Stellungnahme zu	Alectinib (Alecensa®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC und hohem Risiko für ein Rezidiv. (Vorgangsnummer 2024-07-15-D-1079) IQWiG-Bericht –Nr. 1868, Dossierbewertung A24-73, Version: 1.0, 11.10.2024
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</i></p> <p>Die Zulassung für Alectinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) mit hohem Risiko für ein Rezidiv basiert auf den Ergebnissen der randomisierten Phase III-Studie ALINA (BO40336).</p> <p>Klinisch bedeutsamer und patientenrelevanter Vorteil für Alectinib in der Adjuvanz bei Patienten mit ALK-positivem frühem NSCLC</p> <p>Die Studie ALINA ist eine stringent geplante und durchgeführte randomisierte Phase III-Studie zum direkten Vergleich einer Alectinib-Monotherapie mit dem nach medizinisch wissenschaftlichen Maßstäben gültigen Therapiestandard, einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Es zeigte sich, dass Alectinib als zielgerichtete, spezifisch auf die Treiberalteration zugeschnittene Monotherapie für Patienten mit einem vollständig resezierten ALK-positiven NSCLC das Rezidivrisiko einschließlich ZNS-Rezidiven bei sehr guter Verträglichkeit und unter Erhalt der Lebensqualität um drei Viertel reduziert (1). Damit stellt Alectinib die erste zielgerichtete adjuvante Therapie für Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC in der kurativen Situation dar und leistet einen wesentlichen und klinisch sehr bedeutsamen Beitrag zur Versorgung dieser Patienten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daten der Studie ALINA wurden vom CHMP mit der Verlängerung der Market Exclusivity gewürdigt und von der European Society for Medical Oncology (ESMO) auf der „Magnitude of Clinical Benefit Scale“ mit der für die adjuvante Situation höchstmöglichen Kategorie „A“ bewertet (2, 3). Bereits jetzt deutet sich an, dass Alectinib zu einer Änderung des Therapiestandards in der Behandlung von Patienten mit einem ALK-positiven frühen NSCLC führen wird (4).</p> <p>Gleichzeitig zeichnet sich mit der Veröffentlichung der IQWiG Nutzenbewertung ein Auseinanderlaufen zwischen medizinisch-wissenschaftlicher Einordnung der Daten und der frühen Nutzenbewertung ab (5).</p> <p>Eine nachträgliche Selektion der ZVT anhand des Zulassungsstatus sowie ein kurzfristiger Neuzuschnitt des Anwendungsgebietes führt zur Nichtbewertung der randomisierten Phase III-Studie ALINA</p> <p>Die ursprüngliche Fragestellung, die in Modul 4 des eingereichten Dossiers abgebildet ist, erfüllt die medizinisch-wissenschaftlichen Anforderungen gemäß den aktuellen Leitlinien im Anwendungsgebiet (AWG). Auch die in der Beratung am 16.05.2018 (Beratungsanforderung 2018-B-027) definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wird hinreichend berücksichtigt (6). Mit der Veröffentlichung der IQWiG Nutzenbewertung am 15.10.2024 wurde jedoch die Patientenpopulation des AWG neu zugeschnitten und nur noch eine Selektion der ursprünglich benannten Chemotherapie-Optionen als ZVT definiert. In der Konsequenz beschreibt das IQWiG die Daten der Studie ALINA als nicht geeignet zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung (5). Die von Roche in einer ausführlichen Stellungnahme zu einer am 13.06.2024 stattgefundenen zweiten Beratung (Beratungsanforderung 2024-B-089) vorgebrachten Argumente, insbesondere die medizinisch-wissenschaftliche</p>	

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evidenz für eine am Versorgungsstandard ausgerichtete ZVT, haben keine Berücksichtigung gefunden (7).</p> <p>Der G-BA zieht bei der Auslegung zur zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der ZVT-Bestimmung ausschließlich das BSG-Urteil vom 22.02.2023 heran. Allerdings handelt es sich bei der adjuvanten Behandlung von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC um eine Therapiesituation, bei der mindestens eines der drei in §6 Absatz 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen-V) definierten Kriterien zur ausnahmsweisen zulassungsüberschreitenden Anwendung der ZVT zutrifft. So könnte sichergestellt werden, dass das bislang im AWG versorgungsrelevante und präferierte Drittgenerations-Zytostatikum Pemetrexed neben Vinorelbin Berücksichtigung findet. Zudem sollte zur Fortführung einer begonnenen Platin-basierten Chemotherapie Carboplatin regelhaft zur Verfügung stehen, wenn Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Cisplatin reagieren.</p> <p>Inhaltsverzeichnis der Stellungnahme</p> <p>Diese Stellungnahme adressiert mehrere Punkte des IQWiG Berichts Nr. 1868 zur Nutzenbewertung von Alectinib, die aus Sicht von Roche durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten. Hierbei handelt es sich um:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Berücksichtigung der Ausnahmekriterien des § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V zur zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Definition der ZVT (ab Seite 6)b) Nachträgliche Auswertung zur kurzfristig gemäß Zulassungsstatus selektierten ZVT (ab Seite 12)	

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
c) Unterteilung des AWG in die Teilpopulationen a) und b) in Abhängigkeit der Eignung für bzw. einer zuvor stattgefundenen Platin-basierte(n) Chemotherapie (ab Seite 18) d) Ergänzung der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 des Modul 3 im Hinblick auf die formelle Unterteilung des AWG in die Teilpopulationen a) und b) (ab Seite 21)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten I.6/I.7 I.8/I.9 sowie I.11/ I.12	Anmerkung: a) <u>Berücksichtigung der Ausnahmekriterien des § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V zur zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Definition der ZVT</u> Die nachträglich angepasste ZVT beinhaltet eine Selektion der von den Fachgesellschaften empfohlenen und in Leitlinien festgelegten Therapiestandards im Hinblick auf den Zulassungsstatus (8–11). Eine Auswahl an Therapien, die aufgrund rein formaler Kriterien selektiert wurde, ist im eigentlichen Sinne nicht mehr als „patientenindividuell“ zu bezeichnen. Von den ursprünglich 5 genannten, jeweils in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin einzusetzenden Substanzen bleibt nach der angepassten ZVT nur noch eine Kombination (Cisplatin und Vinorelbin) übrig, die in Deutschland in der Versorgung zulassungskonform eingesetzt werden kann (7). Wie unter Ausnahmekriterium (2) weiter unten ausgeführt wird, stellt jedoch Pemetrexed aufgrund der bisherigen wissenschaftlichen Evidenz bei ALK-Positivität das gegenüber Vinorelbin präferierte Zytostatikum in Kombination mit einem Platin-Derivat dar. Die Forderung einer Multi-Komparator-Studie mit dem Ziel, eine patientenindividuelle Therapie zu ermöglichen, setzt im vorliegenden Fall die Anwendung der Ausnahmekriterien des § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V voraus, um die Besonderheiten des AWG bei der ZVT-	<i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie S. 3ff:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: 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> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie: Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bestimmung zu berücksichtigen. Wie in einer schriftlichen Stellungnahme zur vorläufigen Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs am 13.06.2024 von Roche dargelegt wurde, hätte eine Konsultation der Fachgesellschaften zur Begutachtung des Selektionsergebnisses der patientenindividuellen Therapie bereits im Rahmen des ZVT-Bestimmungsprozesses für eine sachgerecht definierte ZVT stattfinden können (7). Eine Verlagerung der Entscheidung zur Anwendung der Kriterien des §6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V zur ausnahmsweisen Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Therapie in die Phase zwischen Anhörung und Veröffentlichung des Beschlusses ist nicht adäquat.</p> <p>Aus Sicht von Roche trifft mindestens eines der in § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V beschriebenen Ausnahmekriterien zur zulassungsüberschreitende Anwendung bei der ZVT-Bestimmung zu:</p> <p><i>(1) „erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht“</i></p> <p>Vor der Zulassung von Alecensa® gab es keine im AWG, der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC, explizit zugelassenes Arzneimittel. Daher steht mit Alecensa® erstmals ein zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit dieser Treiberalteration in der adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung. Entsprechend wurden die Daten der Studie ALINA vom</p>	<p>b) <u>Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanterplatinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Beobachtendes Abwarten <p>[...]</p> <p>Die Empfehlungen in Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC.</p> <p>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 ≥ 4 cm bis IIIA nach 7. Edition UICC). Nach Stadienklassifikation in der 8. Edition UICC sind in Hinblick auf</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CHMP mit der Verlängerung der Market Exclusivity für Alectinib und von der European Society for Medical Oncology (ESMO) mit der für die adjuvante Situation höchstmöglichen Kategorie „A“ auf der „Magnitude of Clinical Benefit Scale“ gewürdigt (2, 3). In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird Alectinib bereits als präferierte Behandlungsoption empfohlen (4).</p> <p><i>(2) „die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist“</i></p> <p>Der G-BA zieht zur Bestimmung der ZVT grundsätzlich jene Therapien in Betracht, die auch unabhängig von einer ALK-Fusion zur Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC und hohem Rezidivrisiko zum Einsatz kommen. Gemäß aktueller nationaler und internationaler Leitlinien ist der Therapiestandard eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie, wobei als Kombinationspartner u. a. Vinorelbin, Gemcitabin oder Pemetrexed genannt werden (8–11). Für Vinorelbin liegen die meisten Studiendaten vor, allerdings ist Pemetrexed im direktem Vergleich beim vollständig resezierten nicht-plattenepithelialen NSCLC besser verträglich und stellt damit eine wichtige Alternative zu Vinorelbin dar (12–14). Darüber hinaus ist Carboplatin als Alternative zu Cisplatin bei Nichteignung von Cisplatin etabliert und wichtig</p>	<p>das Stadium IB in der Studie ALINA nur die Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Tumorgröße von exakt 4 cm aufweisen.</p> <p>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.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IIB bis IIIA nach 8. Edition UICC bestimmt.</p> <p>Zu Patientengruppe a) [...]</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Fortführung einer begonnenen Platin-basierten Chemotherapie, wenn Cisplatin wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden muss (8, 10, 11).</p> <p>Beim Adenokarzinom des NSCLC im Speziellen ist Pemetrexed die präferierte Kombination zusammen mit Cis- oder Carboplatin. Die generelle Präferenz für Pemetrexed bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC begründet sich mit den Erfahrungen in der fortgeschrittenen/metastasierten Situation und der vorliegenden Evidenz. In der ersten Zulassungsstudie eines ALK-Inhibitors wurde Crizotinib in der Zweitlinie nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie untersucht (15). In dieser Studie wurde im Kontrollarm entweder Docetaxel oder Pemetrexed eingesetzt. Crizotinib war beiden Chemotherapeutika überlegen, aber Patienten unter Pemetrexed zeigten einen deutlich günstigeren Verlauf als unter Docetaxel. In der Folge wurde in weiteren klinischen Prüfungen von ALK-Inhibitoren Pemetrexed als bevorzugter Kombinationspartner für Cis- oder Carboplatin verwendet (16–18). Außerdem konnten weitere translationale Studien bestätigen, dass das Vorliegen einer ALK-Fusion beim NSCLC ein gutes Ansprechen auf Pemetrexed begünstigt, was die Bevorzugung der Kombination aus Platin-basierter Chemotherapie und Pemetrexed bekräftigt (19–23). Entsprechend den Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien zur lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Therapiesituation wird auch im deutschen Versorgungsalltag beim ALK-positiven NSCLC häufig Pemetrexed eingesetzt (8, 9). Die Präferenz einer Platin-basierten</p>	<p>Im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren zur adjuvanten Therapie des NSCLC 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Von den vorgenannten Behandlungsoptionen ist nur Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die vorliegende Indikation zugelassen. [...]</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie mit dem Kombinationspartner Pemetrexed gegenüber Vinorelbin wird zudem durch die Verteilung der Chemotherapie-Regime in der Studie ALINA deutlich (Vgl. Anmerkung 2). Aus Sicht von Roche ist damit das Kriterium der Regelmäßigkeit zur Bestimmung von Pemetrexed als ZVT im AWG erfüllt und erlaubt die Erweiterung der aktuellen ZVT um mindestens die Kombination Cisplatin (bzw. bei Unverträglichkeit Carboplatin) und Pemetrexed.</p> <p><i>(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."</i></p> <p>Aufgrund fehlender Zulassungen für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion explizit bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC standen für diese Patienten bislang nur Platin-basierte Chemotherapie-Kombinationen zur Verfügung, die auch bei Patienten ohne diese Treiberalteration zum Einsatz kommen (8–11). Dabei handelt es sich bei den meisten der infrage kommenden Kombinationen um eine zulassungsüberschreitende Anwendung. Jedoch sind gerade die Patienten mit einer ALK-Genfusion als eine gesonderte Patientenpopulation innerhalb des NSCLC zu behandeln. Dies äußert sich beispielsweise darin, dass die ALK-Translokation häufiger bei Adenokarzinomen als bei Plattenepithelkarzinomen auftritt und die Patienten zumeist deutlich jünger, weiblich und zum großen Teil Nicht- bzw. Nie-Raucher sind (24–26).</p>	<p><u>Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed</u></p> <p>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)</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits zuvor ausgeführt, stellt hier die Kombination aus Platin-Derivat plus Pemetrexed ein präferiertes Therapie-Regime dar. Im Hinblick auf §6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V lässt sich daher schlussfolgern, dass eine sachgemäß definierte ZVT die Besonderheiten der Patienten, deren Tumor eine ALK-Genfusion aufweist, berücksichtigen sollte. Neben einer Auswahl verschiedener Chemotherapie-Regime innerhalb der ZVT ist die Hinzunahme von mindestens Cisplatin (bzw. Carboplatin bei Unverträglichkeit) in Kombination mit Pemetrexed auch bei fehlender Zulassung im AWG für diese Patientenpopulation essenziell. Hingegen ist die Benennung von Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin als eine von zwei zur Auswahl stehenden aktiven systemischen Therapien aus den unter Anmerkung 2) ausgeführten Gründen zu hinterfragen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Unter Anwendung des § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V sollte aus der in 2018 bestimmten ZVT (Vorgangsnummer 2018-B-027) mindestens das für die Versorgung der Patienten im AWG bislang relevante Zytostatikum Pemetrexed bei der Festlegung der ZVT zusätzlich zu Vinorelbin in Kombination mit einem Platin-Derivat berücksichtigt werden. Zudem sollte zur Fortführung einer begonnenen Platin-basierten Chemotherapie Carboplatin regelhaft im Rahmen der ZVT zur Verfügung stehen, wenn Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Cisplatin reagieren. Nur so ist eine patientenindividuelle Therapie in Übereinstimmung mit dem</p>	<p>zeigte.⁷ Weiterhin legt die S3-Leitlinie dar, dass Unverträglichkeiten von Cisplatin und Vinorelbin zu einer signifikanten Dosisreduktion dieser Kombination führten.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>² S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medizinischen Versorgungsstandard im Rahmen einer Multi-Komparator-Studie durchführbar.</p>	<p>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</p> <p>[...]</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für</p> <p>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></p> <p>wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>– postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin undo Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>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.</p>
<p>Seiten I.7-I.9, I.12 sowie I.14- 1.16 bis Zeile 4</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>b) <u>Nachträgliche Auswertung zur kurzfristig gemäß Zulassungsstatus selektierten ZVT</u></p> <p>Während die ursprüngliche, in Modul 4 des eingereichten Dossiers abgebildete Fragestellung den medizinisch-wissenschaftlichen Anforderungen gemäß aktueller Leitlinien im AWG hinreichend gerecht wird, greift Roche mit einer nachträglichen Analyse die Fragestellung auf, die sich durch die kurzfristige Neudefinition der ZVT ergibt (5, 8–11). Aus Sicht von Roche sind jedoch nach wie vor die Daten der ITT-Analyse als relevant für die Nutzenbewertung zu betrachten.</p> <p>Obwohl den Studienärzten der Studie ALINA eine Auswahl an Platinbasierten Kombinationstherapien zur Verfügung stand, worunter auch die vom G-BA selektierte ZVT Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin gehörte, wählten die Studienärzte der Studie ALINA diese Kombination nur bei 23 von 127 (18 %) Patienten des Kontrollarmes aus. Während alle</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 9ff zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alectinib wie folgt bewertet:</p> <p>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></p> <p>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>23 Patienten zu Beginn auf die Kombination Cisplatin plus Vinorelbin eingestellt wurden, wurden zwei Patienten zur Fortführung der Therapie im Verlauf auf das verträglichere Carboplatin umgestellt.</p> <p>Die als zweite, vom G-BA zur Auswahl gestellte ZVT Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel stand in der Studie ALINA nicht zur Verfügung. Zum einen deckt diese Kombination gemäß Angaben des G-BA das AWG nur teilweise ab (Tumore ab Stadium IIIa), zum anderen ist hier insbesondere anzumerken, dass es für diese Kombination keine Evidenz aus klinischen Studien gibt. Darüber hinaus schließen die Zulassungen Paclitaxel-haltiger Arzneimittel die Anwendung im Rahmen einer kurativen Therapie sogar aus. Eine von Roche durchgeführte Literatur-Recherche sowohl bei Patienten mit, als auch ohne ALK-Fusion hat keine Treffer erzielt, die einen Einsatz von Paclitaxel insbesondere in Kombination mit Cisplatin im AWG unterstützen würden (siehe Anhang „Literaturrecherche ZVT Cisplatin_Paclitaxel“). Für eine zulassungskonforme Umsetzung dieser Therapie im klinischen Alltag kommt erschwerend hinzu, dass das einzige, diese Kombination im AWG mit seiner Zulassung nur teilweise abdeckende Arzneimittel Platicept® in der Lauer-Taxe® den Status „außer Vertrieb“ aufweist. Somit stellt die Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin die einzige, vom G-BA als ZVT benannte aktive systemische Therapie dar, die zulassungskonform einsetzbar ist. Die vom G-BA geforderte Multi-Komparator Studie ließe sich mit den derzeit im Rahmen</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ALINA vor.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Insgesamt wurden zufällig 130 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Alectinib und 127 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie zugeteilt. Die</p>

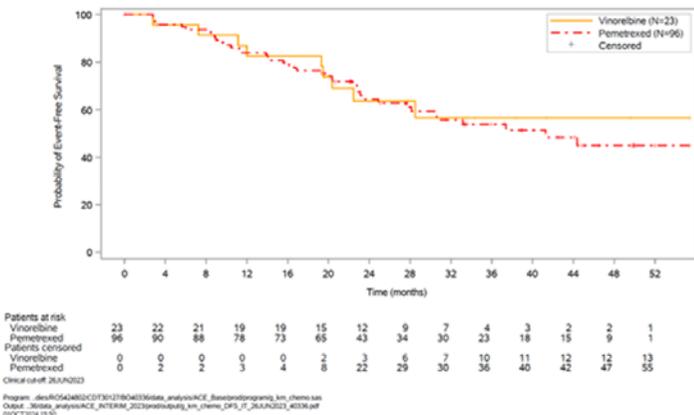
Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer patientenindividuellen Therapie vom G-BA aufgrund formaler Kriterien selektierten Kombinationstherapien nicht durchführen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die nachträgliche, als Anhang eingereichte Analyse einzuordnen, die die Patienten des Alectinib-Armes mit Patienten des Kontrollarmes vergleicht, die eine Platin-basierte Therapie in Kombination mit Vinorelbin erhalten haben (siehe Anhang „2024-11-04_Nachträgliche Analysen Alectinib“).</p> <p>Auch wenn somit keine randomisierte Zuteilung der Studienmedikation in Gänze erzielt werden kann, betrachtet Roche die hier vorgelegten nachträglichen Analysen aus den folgenden Gründen als bewertbar zusätzlich zu den Hauptanalysen auf Basis der ITT-Population:</p> <p>(1) Am 13.06.2024 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden, dessen abschließendes Ergebnis zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch ausstand (und erst mit der IQWiG Nutzenbewertung klar wurde), sodass die neu vom G-BA benannte ZVT im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt werden konnte. In einem früheren Beratungsgespräch mit dem G-BA im Jahr 2018 wurde der in der ALINA-Studie verwendete Kontrollarm jedoch akzeptiert. Somit hatte Roche nicht die Möglichkeit, die kurzfristige ZVT-Änderung zu berücksichtigen, weder im Studiendesign noch im Dossier. Es handelt sich hier demnach nicht um einen Fehler im Studiendesign, sondern um eine retrospektive Forderung des G-BA, die auf rein formalen Kriterien basiert und nicht auf geänderten medizinischen Standards. Im IQWiG Methodenpapier wird beschrieben, dass in</p>	<p>Zuteilung erfolgte stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (IB [Tumor \geq 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.</p> <p>Traten unter der Behandlung mit Cisplatin inakzeptable Toxizitäten auf, konnte in den genannten Regimen Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>begründeten Ausnahmefällen auf nicht randomisierte Interventionsstudien (oder Beobachtungsstudien) zurückgegriffen werden kann. Roche ist der Ansicht, dass die vorliegende Situation einen solchen Ausnahmefall darstellt, der sich aber nach wie vor auf eine valide geplante randomisierte klinische Studie bezieht und empfiehlt daher, die nachträglichen Analysen auf Basis der ZVT-Population zusätzlich zu den Hauptanalysen der ITT-Population in die Bewertung einfließen zu lassen.</p> <p>(2) Es ist korrekt, dass eine theoretische Zuteilung zur Chemotherapie-Komponente vor der Randomisierung für alle Patienten möglich gewesen wäre. Indem man diese Variable beispielsweise als Stratifikationsfaktor bei der Randomisierung eingeschlossen hätte, hätte man sicherstellen können, dass sie gleichmäßig zwischen den Behandlungsgruppen verteilt wäre, um mögliche Verzerrungen zu minimieren. Diese Möglichkeit wurde jedoch nicht in Betracht gezogen, da kein wesentlicher Einfluss der Chemotherapie-Komponente auf den primären Endpunkt der Studie vermutet wurde – eine Annahme, die sich bestätigt hat. Der angepasste Kontrollarm, also Patienten, die eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Vinorelbin erhielten, wurden in Bezug auf das „Krankheitsfreies Überleben“ (DFS, Disease-Free Survival) mit Patienten verglichen, die eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed erhielten (siehe Abbildung 1). Die DFS-Verläufe der mit Vinorelbin und Pemetrexed behandelten Patienten sind vergleichbar (siehe Abbildung 1).</p>	<p>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.</p> <p><u>Limitationen der Studie ALINA</u></p> <p>Auswahl der verschiedenen Therapieoptionen im Vergleichsarm</p> <p>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.</p> <p>Einsatz von Therapieoptionen, die nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind</p>

Stellungnehmer: Roche

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 1: Kaplan Meier-Plot für das Krankheitsfreie Überleben aus RCT ALINA mit Patienten, die mit Pemetrexed behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Vinorelbine behandelt wurden, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023</p> <p>Dies deckt sich auch mit der Evidenz aus der Literatur, welche zeigt, dass Pemetrexed im direkten Vergleich beim vollständig resezierten nicht-platteneithelialen NSCLC vergleichbar wirksam, aber besser verträglich ist und damit eine wichtige Alternative zu Vinorelbine darstellt (12, 13). Roche</p>	<p>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 Vinorelbine. Ein Patient oder eine Patientin (1 %) erhielt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin. Vinorelbine oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin sowie der Wirkstoff Gemcitabin sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sieht aufgrund der Robustheit der Analysen die Möglichkeit, den Zusatznutzen auf Grundlage der Ergebnisse der ITT-Population abzuleiten.</p> <p>(3) Der Vergleich der Baseline-Charakteristika zwischen dem Alectinib-Arm und dem angepassten Kontrollarm zeigt eine hinreichende Balance trotz der geringen Fallzahl, insbesondere bei den Stratifikationsfaktoren „Krankheitsstadium“ und „Ethnizität“ (siehe Tabelle 3 im Anhang „2024-11-04_Nachträgliche Analysen Alectinib“). Ein weiteres Argument dafür, den Zusatznutzen auf Grundlage der Ergebnisse der ITT-Population ableiten zu können.</p> <p>(4) Trotz methodischer Limitationen aufgrund einer retrospektiven sowie rein formellen ZVT-Änderung verdienen die Ergebnisse der ALINA-Studie aufgrund der erheblichen Größe des Effekts, der sich trotz geringer Fallzahl auch in der ZVT-Population bestätigt, besondere Beachtung und sollten nicht ignoriert werden: Laut dem GRADE-System kann die Evidenz aus (Beobachtungs-)studien, die potenziell als von niedrigerer Qualität eingestuft wird, aufgewertet werden, wenn große Effekte nachgewiesen werden (27, 28). Die Effekte in der Studie ALINA sind von einer großen (wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 0,2 und 0,5 liegt wie bei den Endpunkten DFS, UE Grad 3, SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE, mentaler sowie körperlicher Gesundheitszustand) bis sehr großen Größenordnung (wenn beispielsweise das relative Risiko unter 0,2 liegt wie</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm lassen sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen für die Nebenwirkungen nur</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei den Endpunkten UE \geq Grad 3, UE Grad 4). Bei UE Grad 4 erfüllt das Ausmaß sogar die Vorgaben für einen dramatischen Effekt (29, 30).</p> <p>Die Ergebnisse der nachträglich ausgeführten Analysen auf Basis der ZVT-Population bestätigen weitestgehend die Hauptanalysen der ITT-Population hinsichtlich der Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität zugunsten von Alectinib.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Akzeptanz der Gesamtheit der vorgelegten Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung. Die großen Effekte in der ITT-Population zur Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens werden wegen ihrer Robustheit in der nachträglich vorgelegten Analyse bestätigt.</p>	<p>vergleichende Aussagen für den Zeitraum 15 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 \geq 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 \geq 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE vor.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird für Alectinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aus den vorliegenden Informationen zur Studie ALINA liegen jedoch keine Angaben zu Auswahlkriterien für die verschiedenen Therapieoptionen im Vergleichsarm vor.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Rezidiven zwischen prüfärztlicher Einschätzung und BICR-Einschätzung zeigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.
Seiten I.6/I.7 I.8/I.9 sowie I.11/ I.12	Anmerkung: c) <u>Unterteilung des AWG in die Teilpopulationen a) und b) in Abhängigkeit der Eignung für bzw. einer zuvor stattgefundenen Platin-basierte(n) Chemotherapie</u> Die Indikationsstellung für eine Monotherapie mit Alectinib in der Adjuvanz erfolgt primär auf Basis eines ALK-positiven NSCLC-Status und des Rezidivrisikos des Patienten nach vollständiger Tumorresektion und ist unabhängig von der Eignung für eine Chemotherapie. Darüber hinaus sieht das AWG wie unter Abschnitt 5.1. der Alecensa® Fachinformation dargelegt wird, keine vorherige Anwendung einer Platin-basierten Chemotherapie vor, wie dies beispielsweise bei dem Arzneimittel Tagrisso® bei Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC der Fall ist (31, 32). Daher sieht Roche grundsätzlich keine Notwendigkeit für eine Unterteilung des AWG in Abhängigkeit der Eignung für eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie (7).	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen einer im Jahr 2018 durchgeführten frühen Beratung zur Studienplanung hat der G-BA eine solche formale Unterteilung nicht vorgenommen, wobei die Gründe für die nun geänderte Vorgehensweise Roche nicht vorliegen (6). Weder hat eine Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ALINA, noch eine Änderung der Therapiestandards gemäß Leitlinien stattgefunden, die einen solchen Neuzuschnitt der Population begründen könnten. Da der Vergleichsarm der Studie ALINA die Platin-basierte Chemotherapie umfasste, mussten die Teilnehmer entsprechend dafür geeignet gewesen sein. Da bei der Gabe von Alectinib jedoch gänzlich auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann, steht es seit der Zulassung selbstverständlich allen Patienten zur Verfügung. Die Generierung einer neuen Fragestellung im Rahmen der Nutzenbewertung entspricht nicht der gängigen Praxis in der klinischen Forschung.</p> <p>Im Hinblick auf die formale Aufteilung des AWG ist zudem anzuführen, dass Patienten mit einer ALK-Genfusion zumeist deutlich jünger und zu einem großen Teil Nicht- bzw. Nie-Raucher sind und demgemäß einen Gesundheitszustand haben, der i.d.R. auch eine Platin-basierte Chemotherapie erlauben würde (24–26). Eine Ergänzung der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 des Modul 3 aus vorliegendem Dossier bestätigt dies (siehe nächsten Abschnitt). Im Ergebnis sind mindestens 97% der Patienten des AWG entsprechend der formalen Aufteilung der Population a) bzw. der Fragestellung 1 in der IQWiG Nutzenbewertung zuzuordnen.</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da der Großteil der Patienten des neuen AWG für Alectinib der Population a) bzw. der Fragestellung 1 in der IQWiG Nutzenbewertung zuzuordnen ist und der G-BA in einer im Jahr 2018 durchgeführten früheren Beratung eine Unterteilung nach Platin-Eignung nicht vorgenommen hat, schlägt Roche vor, nur eine einzige Population zu definieren und auf die Aufteilung zu verzichten. Dies entspräche der im Jahr 2018 vom G-BA empfohlenen Vorgehensweise und wäre im Sinne der Kohärenz der Beratungen zu bevorzugen (6).</p>	
Seiten II.6 sowie II.15, Tabelle 1	<p>Anmerkung: d) <u>Ergänzung der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 des Modul 3 im Hinblick auf die formelle Unterteilung des AWG in die Teilpopulationen a) und b)</u></p> <p>Der G-BA hat sein Vorgehen hinsichtlich der Unterteilung des zu bewertenden AWG kurzfristig angepasst. Im Gegensatz zur früheren Beratung im Rahmen der Studienplanung wird die Patientenpopulation des AWG – wie unter vorherigem Punkt bereits beschrieben – in Abhängigkeit der Eignung für eine Platin-basierte Therapie oder einer zuvor erhaltenen Platin-basierten Chemotherapie unterteilt, wobei letzteres Kriterium gar nicht von der Zulassung abgedeckt und dementsprechend zu hinterfragen ist. Aus Sicht von Roche ist aus den unter Anmerkung c) genannten Gründen die Gesamtpopulation ohne die Aufteilung in Teilpopulationen für die Nutzenbewertung relevant. Da das</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 18: 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen:</i></p> <p>[...]</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingereichte Modul 3 auf den Angaben aus der frühen G-BA Beratung zum Studiendesign beruht und konsequenterweise keine Unterteilung in die Teilpopulationen a) und b) enthielt, sollen folgende Informationen im Hinblick auf die geänderte Vorgehensweise des G-BA nun ergänzt werden:</p> <p>Zur Bestimmung der Kriterien, die die Eignung von Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC in den frühen Stadien für eine Platin-basierte Chemotherapie definieren, wurde eine Leitlinienrecherche in Medline und Embase durchgeführt (siehe 5.6 in Anhang „Epidemiologisches Modell ECOG PS ALK+ eNSCLC_2024-10-23“): Die ASCO Guidelines empfehlen bei Patienten mit NSCLC im AJCC/UICC-Stadium IIA/B und IIIA eine Cisplatin-basierte adjuvante Chemotherapie (33). Die S3-Leitlinie der AWMF zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms empfiehlt beim NSCLC nach vollständiger Resektion bereits in Stadium I eine adjuvante Cisplatin-basierte Behandlung patientenindividuell zu erwägen. Im Stadium II soll bei gutem Allgemeinzustand (ECOG PS, ECOG Performance Status 0/1) die Gabe einer Cisplatin-basierten Chemotherapie erfolgen. Auch für Patienten in Stadium IIIA1/A2 wird eine Cisplatin-basierte Behandlung empfohlen, wenn keine Kontraindikation oder klinisch relevante Komorbiditäten vorliegen. Ansonsten stellt die Behandlung mit einer Carboplatin-basierten Kombinationstherapie eine Alternative dar (9). Folglich ist die Platin-basierte Chemotherapie die Standardbehandlung bei Patienten in der Adjuvanz mit einem guten</p>	<p>relevanten Unsicherheiten behaftet, weshalb diese nicht für die vorliegende Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Die maßgeblichen Unsicherheiten ergeben sich aus folgenden Aspekten:</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allgemeinzustand, definiert durch einen ECOG PS 0/1. Als Gründe, die gegen eine adjuvante Therapie sprechen, heben die Leitlinien v. a. das höhere mediane Alter bei Patienten mit NSCLC im Allgemeinen, sowie pulmonale und kardiale Befunde als Folge einer Raucheranamnese hervor (9).</p> <p>In diesem Zusammenhang ist in Bezug auf das vorliegende AWG von Alectinib zu beachten, dass sich Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC vom Gesamtkollektiv der NSCLC-Patienten zum einen durch ihr jüngeres Alter, zum anderen durch die Tatsache, dass es sich eher um Nie-Raucher oder allenfalls ehemalige bzw. Leichtraucher handelt, unterscheiden. Somit treffen die Kriterien „Alter“ und „Komorbiditäten“ als Ausschlussgründe für eine Platin-basierte adjuvante Therapie für Patienten mit ALK-positivem NSCLC aus Sicht von Roche nicht oder nur eingeschränkt auf wenige Patienten im AWG zu.</p> <p>Darüber hinaus umfasst der durch den ECOG PS widerspiegelte Zustand eines Patienten sowohl altersbedingte Einschränkungen, als auch solche, die durch Komorbiditäten bedingt sind. Damit stellt der ECOG PS das konsistenteste Kriterium zur Bestimmung der Platin-Eignung dar (9). Eine Abschätzung der Zielpopulation hinsichtlich der Eignung für eine Platin-basierte Chemotherapie anhand mehrerer und teilweise nicht voneinander unabhängiger Kriterien, würde zu einem Ergebnis führen, das mit hoher Unsicherheit behaftet ist. Daher wurde zwecks Modellvereinfachung einzig der ECOG Status herangezogen. Ein ECOG</p>	<p>würde nach Erhalt einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie in die Gruppe der Patientenpopulation b fallen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Status von 0/1 geht von arbeitsfähigen und höchstens mäßig eingeschränkten Patienten aus und wird gemäß S3-Leitlinie der AWMF zum Lungenkarzinom als Kriterium angewendet, um die Indikation für eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie im Stadium II des NSCLC zu stellen.</p> <p>Um die Verteilung des ECOG PS beim ALK-positiven NSCLC in den frühen Stadien abschätzen zu können, wurde anhand einer weiteren Literaturrecherche in Medline und Embase nach epidemiologischen Studien gesucht, die das Anwendungsgebiet von Alectinib gemäß vorgelegtem Dossier abdecken (siehe 5.7 in Anhang „Epidemiologisches Modell ECOG PS ALK+ eNSCLC_2024-10-23“). Grundsätzlich ist die Datenlage aus epidemiologischen Studien zu ALK-positiven Patienten in den frühen Stadien sehr begrenzt. Dies ist darin begründet, dass für diese Patienten bisher keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung stand und dementsprechend selten eine Testung durchgeführt wurde. Aus Deutschland liegen dementsprechend auch keine ausreichenden Daten aus der Versorgung vor.</p> <p>In der Literaturrecherche konnte lediglich eine Studie identifiziert werden, deren Teilnehmer annähernd vergleichbar mit der Zielpopulation gemäß vorliegendem AWG (Patienten, die sich bei Diagnose in den AJCC/UICC - Stadien IB (≥ 4 cm) bis IIIA nach Version 7 der UICC-Kriterien befinden) waren (34). In dieser retrospektiven Chart Analyse von Schmid et al. an zwei kanadischen Zentren waren 97 % ((17+15) / (17+15+1)) der Patienten</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit ALK-positivem NSCLC im AJCC/UICC - Stadium I (40 %), II (10 %) und III (50 %) bei Diagnose mit einem ECOG Status 0/1 beurteilt worden. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 61 Jahre (34).</p> <p>In Studien zum ALK-positiven NSCLC hingegen, die auch Patienten in lokal fortgeschrittenen und metastasierten Krankheitsstadien umfassen und dementsprechend nicht dem vorliegenden AWG von Alectinib entsprechen, liegt der Anteil mit ECOG PS 0/1 etwas niedriger (35–37). So befinden sich in der dänischen landesweiten Registerstudie von Hansen et al. (2023) gut Dreiviertel der Patienten mit ALK-positivem NSCLC im AJCC/UICC-Stadium IIIB oder höher bei Diagnose. Über alle Krankheitsstadien hinweg wurden dort 82,5 % mit einem ECOG PS 0/1 beurteilt (35).</p> <p>Um die Aufteilung der Zielpopulation auf Basis der Eignung für eine Platin-basierte Chemotherapie nicht alleine auf Basis des Punktschätzers von Schmid et al. bestimmen zu müssen, wurde eine Abfrage des ECOG PS bei Patienten mit frühem ALK-positivem NSCLC nach vollständiger Resektion aus der Flatiron eNSCLC EDM (enhanced data mart) initiiert (38). Die Datenbank umfasst 9.983 NSCLC Patienten mit Erstdiagnosen ab 2019 in den USA, 4.801 mit vollständiger Resektion und 1.604 mit einer diagnostiziertem ALK-Status in einem Zeitfenster vor der ersten Resektion bis 3 Monate danach. Hiervon waren 40 Patienten (2.5 %) ALK-positiv, wovon sich 27 Patienten im Stadium IB (11 %), IIA (4 %), IIB (44 %), IIIA (33 %) oder IIIB (7 %) nach UICC/AJCC Version 8 befanden. Angaben zum</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ECOG PS lagen für 15 Patienten vor: Mit einem medianen Alter von 68 Jahren waren die Patienten etwas älter als der durchschnittliche Patient mit ALK-positivem NSCLC. Trotzdem wurden 15 von ihnen (100 %) mit einem ECOG PS von 0/1 beurteilt. Die 12 Patienten ohne dokumentiertem ECOG Status waren etwas jünger, mehrheitlich weiblich, jedoch hinsichtlich Stadienverteilung vergleichbar.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse mit uneingeschränktem Zeitfenster bzgl. ALK-Diagnostik mit 30 Patienten ergab ebenfalls einen ECOG PS 0/1 Anteil von 100 %. Zur Bestimmung der Aufteilung der Zielpopulation nach Platin-Eignung ergab sich somit unter Hinzunahme der Studie von Schmid et al. eine Unsicherheitsspanne von 97 – 100 %. Diese Patienten befinden sich in einem guten Allgemeinzustand und können in Übereinstimmung mit den medizinisch-wissenschaftlichen Empfehlungen deutscher und internationaler Leitlinien mit einer Platin-basierten Chemotherapie behandelt werden.</p> <p>Angewandt auf die Patientenzahlen im ursprünglich eingereichten Dossier ergibt sich somit eine Untergrenze von 254 (97 % * 262) Patienten mit Eignung und im Umkehrschluss 8 (3 % * 262) ohne Eignung für eine Platin-basierte Therapie. Als Obergrenze wurden 515 (100 % * 515) Patienten mit Platin-Eignung und 0 (0 % * 515) ohne Platin-Eignung geschätzt (siehe Anhang „Epidemiologisches Modell ECOG PS ALK+ eNSCLC“).</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Annahme eines GKV-Anteils von 87,9 % werden 223 – 452 bzw. 0 – 7 Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC und hohem Risiko für ein Rezidiv mit bzw. ohne Eignung für eine Platin-basierte Chemotherapie in der GKV geschätzt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Roche ist aus den unter Anmerkung c) genannten Gründen die Gesamtpopulation ohne die Aufteilung in Teilpopulationen für die Nutzenbewertung relevant.</p> <p>Sofern der G-BA an der im Rahmen der IQWiG Bewertung vorgenommenen Unterteilung des AWG gemäß Platin-Eignung festhält, ergibt sich nach Auffassung von Roche folgende Aufteilung:</p> <p>Teilpopulation a) 254 – 515 Patienten mit Eignung für eine Platin-basierte Therapie (233 – 452 GKV-Patienten).</p> <p>Teilpopulation b) 0 – 7 Patienten ohne Eignung für eine Platin-basierte Therapie (0 – 7 GKV-Patienten).</p> <p>Im Falle einer Beschlussfassung, die die nachträgliche Unterteilung des AWG aufgreift, sollte diese Berechnung der Zielpopulation entsprechend Berücksichtigung im Beschluss zur Nutzenbewertung finden.</p>	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Alectinib (Alecensa®): Modul 4 A; 2.7.2024.
2. European Medicines Agency. Rapporteur's assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004: Invented name: Alectinib; April 2024.
3. European Society For Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard Alectinib-ALINA: Stand: 27.05.2024. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-439-1> [aufgerufen am: 28.05.2024].
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2024: Stand: 23.04.2024. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 24.05.2024].
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Alectinib (NSCLC, adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1868 (Projekt: A24-73): Stand: 11.10.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7792/2024-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib_D-1079.pdf [aufgerufen am: 24.10.2024].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-027. Alectinib zur Behandlung des (ALK)-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom: Datum des Gesprächs: 16.05.2018; 2018.
7. Roche Pharma AG. Kommentierung der vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch (2024-B-089): Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv; 16.7.2024.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc> [aufgerufen am: 27.05.2024].
9. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL: Stand: März 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 24.10.2024].
10. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
11. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.

12. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 38(19):2187–96, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02674.
13. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, Eberhardt WE, Zabeck H, Kollmeier J et al. Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). *J Thorac Oncol*; 11(1):85–93, 2016. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.014.
14. Yamamoto N, Kenmotsu H, Yamanaka T, Nakamura S, Tsuboi M. 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. *Clin Lung Cancer*; 19(1):e1-e3, 2018. doi: 10.1016/j.clcc.2017.05.020.
15. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 368(25):2385–94, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
16. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 371(23):2167–77, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
17. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*; 389(10072):917–29, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
18. Takeyasu Y, Yoshida T, Masuda K, Matsumoto Y, Shinno Y, Okuma Y et al. Lorlatinib Versus Pemetrexed-Based Chemotherapy in Patients With ALK-rearranged NSCLC Previously Treated With Alectinib. *JTO Clin Res Rep*; 3(5):100311, 2022. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100311.
19. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 27(19):3217–24, 2009. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9114.
20. Grønberg BH, Lund-Iversen M, Strøm EH, Brustugun OT, Scott H. Associations between TS, TTF-1, FR- α , FPGS, and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving pemetrexed plus carboplatin or gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy. *J Thorac Oncol*; 8(10):1255–64, 2013. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182a406a3.
21. Park S, Park TS, Choi C-M, Lee DH, Kim S-W, Lee J-S et al. Survival Benefit of Pemetrexed in Lung Adenocarcinoma Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements. *Clin Lung Cancer*; 16(5):e83-9, 2015. doi: 10.1016/j.clcc.2015.01.003.
22. Park S, Kim HJ, Choi C-M, Lee DH, Kim S-W, Lee J-S et al. Predictive factors for a long-term response duration in non-squamous cell lung cancer patients treated with pemetrexed. *BMC Cancer*; 16:417, 2016. doi: 10.1186/s12885-016-2457-0.

23. Sun J-M, Han J, Ahn JS, Park K, Ahn M-J. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Thorac Oncol*; 6(8):1392–9, 2011. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182208ea8.
24. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol*; 6:423–32, 2014. doi: 10.2147/CLEP.S69718.
25. Digumarthy SR, Mendoza DP, Lin JJ, Rooney M, Do A, Chin E et al. Imaging Features and Patterns of Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer with RET Rearrangements. *Cancers (Basel)*; 12(3), 2020. doi: 10.3390/cancers12030693.
26. Mori M, Hayashi H, Fukuda M, Honda S, Kitazaki T, Shigematsu K et al. Clinical and computed tomography characteristics of non-small cell lung cancer with ALK gene rearrangement: Comparison with EGFR mutation and ALK/EGFR-negative lung cancer. *Thorac Cancer*; 10(4):872–9, 2019. doi: 10.1111/1759-7714.13017.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*; 64(12):1311–6, 2011. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Funktionelle Dysphagietherapie mindestens 6 Wochen nach onkologischer Therapie. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Oropharyngeale Dysphagie infolge einer Kopf-Hals-Tumor-Erkrankung - Diagnostik und Therapie.: Stand: 06.05.2024. URL: https://www.iqwig.de/download/v23-06b_funktionelle-dysphagietherapie-mindestens-6-wochen-nach-onkologischer-therapie_evidenzbericht_v1-0.pdf [aufgerufen am: 24.10.2024].
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 7.0: Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [aufgerufen am: 24.10.2024].
30. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*; 334(7589):349–51, 2007. doi: 10.1136/bmj.39070.527986.68.
31. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa®: Stand: 6.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499> [aufgerufen am: 27.06.2024].
32. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg/-80 mg Filmtabletten: Stand: 02.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020981> [aufgerufen am: 27.05.2024].
33. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*; 40(10):1127–9, 2022. doi: 10.1200/JCO.22.00051.
34. Schmid S, Garcia M, Cheng S, Zhan L, Chotai S, Balaratnam K et al. Treatment patterns and outcomes in early-stage ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*; 166:58–62, 2022. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.01.020.

35. Hansen KH, Johansen JS, Urbanska EM, Meldgaard P, Hjorth-Hansen P, Kristiansen C et al. Clinical outcomes of ALK+ non-small cell lung cancer in Denmark. *Acta Oncol*; 62(12):1775–83, 2023. doi: 10.1080/0284186X.2023.2263153.
36. Masuda N, Ohe Y, Gemma A, Kusumoto M, Yamada I, Ishii T et al. Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer in Japan. *Cancer Science*; 110(4):1401–7, 2019. doi: 10.1111/cas.13977.
37. Ueno N, Banno S, Endo Y, Tamura M, Sugaya K, Hashigaki S et al. Treatment status and safety of crizotinib in 2028 Japanese patients with ALK-positive NSCLC in clinical settings. *Jpn J Clin Oncol*; 49(7):676–86, 2019. doi: 10.1093/jjco/hyz049.
38. Hoffmann-La Roche. ECOG PS in early-stage NSCLC resected patients: Flatiron database; 18.10.2024.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	04.11.2024
Stellungnahme zu	Alectinib/Alecensa®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Fragestellung 1 – Stellenwert der Platin-basierten Kombinationschemotherapie</p> <p>Der am 15. Oktober 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG ist die aktuelle, vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet zu entnehmen. Sie beinhaltet für Patient:innen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1) eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patient:innen im Stadium IB) und adjuvanter systemischer Chemotherapie. Im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie werden dabei konkret die beiden Kombinationen Cisplatin plus Vinorelbin und Cisplatin plus Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium) benannt.</p> <p>Im Abgleich mit den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers unter Abschnitt 3.1.1 in Modul 3A des Dossiers zeigt sich, dass der G-BA eine Änderung der zVT vorgenommen hat. In der ursprünglich vom G-BA festgelegten zVT legt dieser eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes fest, wobei darunter eine platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder bei Unverträglichkeit Carboplatin in Kombination mit entweder Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed verstanden wird.</p> <p>Für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patient:innen mit ALK-positivem NSCLC, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1) steht nach Ansicht von MSD nun erstmals mit dem zu bewertenden</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i></p> <p><i>Zu Patientengruppe a)</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>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></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes.</p> <p>[...]</p> <p>Die Empfehlungen in Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittel Alectinib ein hierin zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Diese besondere Therapie- und Versorgungssituation stellt einen hinreichend medizinischen Sachgrund dar, der es aus Sicht von MSD ermöglicht, weiterhin eine Vielzahl an Cis- und Carboplatin-basierten Kombinationschemotherapien als adäquate zVT für Fragestellung 1 heranzuziehen.</p>	<p>vollständiger Tumorresektion auf die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie ALINA ab (Stadien IB T ≥ 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 Tumorgröße von exakt 4 cm aufweisen.</p> <p>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. [...]</p> <p>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></p> <p>Die Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien ^{2,3,4,5} zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.</p> <p>In der S3-Leitlinie wird empfohlen, Patientinnen und Patienten nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren zur adjuvanten Therapie des NSCLC 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.</p> <p>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.</p> <p>Von den vorgenannten Behandlungsoptionen ist nur Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die vorliegende Indikation zugelassen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>² S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>³ Daly ME et al., 2022. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.</p> <p>⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. Lung cancer: diagnosis and management.</p> <p>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.</p> <p>⁶ Osimertinib, Beschluss vom 19. Dezember 2024; Alectinib, Beschluss vom 16. Januar 2025</p> <p>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-small-cell lung cancer (NS-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501.</p> <p>[...]</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für</p> <p>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></p> <p>wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>– beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und</p> <p>– postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ○ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums. <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	04.11.2024
Stellungnahme zu	Alectinib / Alecensa®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13, Zeile 15 – 31 und S. I.15, Zeile 17 – 22	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU die RCT ALINA [4-7] zum Vergleich von Alectinib mit einer platinbasierten Chemotherapie identifiziert. Der pU zieht die Gesamtpopulation dieser Studie zur Ableitung des Zusatznutzens heran.</i></p> <p><i>Die vom pU vorgelegte Studie ALINA ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Für Fragestellung 1 liegt dies darin begründet, dass im Vergleichsarm der Studie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die vom pU herangezogene Gesamtpopulation nicht umgesetzt wurde. Für eine Teilpopulation der Studie ALINA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zwar umgesetzt, jedoch geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, dass die Zuordnung zu den verschiedenen Behandlungsoptionen im Vergleichsarm vor der Randomisierung erfolgt ist. Die Bildung einer für die Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation ist in diesem Fall nicht möglich, da dies zu einem Bruch der Randomisierung führen würde (zur detaillierten Begründung siehe nachfolgende Abschnitte). (...)</i></p> <p><i>Beobachtendes Abwarten und eine platinbasierte Chemotherapie mit Paclitaxel waren in der Studie ALINA keine Optionen. Die vom G-</i></p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Zur Gesamtbewertung: aus den Tragenden Gründen S. 14f:</i></p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist entsprechend nur für den Teil der Patientinnen und Patienten umgesetzt, die Cisplatin + Vinorelbin erhielten. Die anderen in der Studie ALINA eingesetzten Kombinationen sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.“ (1)</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ALINA zeigt für Alectinib signifikante Vorteile in den Endpunkten „Krankheitsfreies Überleben“ (DFS, Disease-Free Survival) und „Zentralnervensystem-DFS“ (ZNS-DFS) gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Da für einen Teil der Patient:innen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) umgesetzt wurde, sollten die Ergebnisse für die Bewertung herangezogen werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers basierte die Wahl des Studienkomparators auf einer früheren Beratung mit dem G-BA, aus der eine aktive systemische Therapie als ZVT resultiert sei (2).</p>	<p>Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Aussagen zu längerfristigen Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegen für Alectinib Vorteile bei den Endpunkten zu Rezidiven und bei den schwerwiegenden UE (SUE),</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für eine Teilpopulation der ALINA Studie ist die vom G-BA festgelegte ZVT umgesetzt, da 21 (17 %) Patient:innen eine Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin entsprechend der ZVT erhielten. Diese Patient:innen sind somit von der Fragestellung 1 umfasst. Mit der ALINA Studie liegt eine RCT vor, die gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG die Kriterien für eine Nutzenbewertung erfüllt und die zum Teil Patient:innen einschließt, die entsprechend der vom G-BA festgelegten ZVT eine Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin erhielten (3). Die ALINA Studie stellt zudem die bestverfügbare Evidenz dar.</p> <p>Die ALINA Studie liefert wertvolle Informationen über die Wirksamkeit von Alectinib bei Patient:innen mit einem anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) in der Adjuvanz, auch wenn nicht alle Patient:innen im Vergleichsarm die aktuelle – vom G-BA festgelegte – ZVT erhalten haben. In der ALINA Studie liegt für den Endpunkt DFS eine statistisch signifikante Hazard Ratio von 0,24 (95 % KI: 0,13; 0,43; p-Wert < 0,0001) vor. Die Daten der ALINA Studie zeigen, dass die adjuvante Behandlung mit Alectinib beim operablen ALK-Fusions-positiven NSCLC das DFS hochsignifikant um 76 % im Vergleich zur Chemotherapie verbessern kann. Auch für den Endpunkt ZNS-DFS konnte eine statistisch signifikante,</p>	<p>schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE vor.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird für Alectinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der noch laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie ALINA.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.</p> <p>Aus den vorliegenden Informationen zur Studie ALINA liegen jedoch keine Angaben zu Auswahlkriterien für die verschiedenen Therapieoptionen im Vergleichsarm vor.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhebliche Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos von 78 % gegenüber dem Kontrollarm gezeigt werden.</p> <p>Die erheblichen Vorteile von Alectinib in der adjuvanten Behandlung müssen auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Denn die eingereichten Daten bieten eine relevante Grundlage, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Alectinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patient:innen mit einem ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv zu bewerten.</p>	<p>Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher Sicherheit von einem Vorteil für Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie ausgegangen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Dossierbewertung Alectinib (NSCLC, adjuvant) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt: A24-73, Version: 1.0, Stand: 11.10.2024, IQWiG-Berichte – Nr. 1868. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7792/2024-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib_D-1079.pdf [Abgerufen am: 21.10.2024]
2. Roche Pharma AG 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Alectinib (Alecensa®), Modul 4 A. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7790/2024_07_02_Modul4A_Alectinib.pdf [Abgerufen am: 21.10.2024]
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden, Version 7.0. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Abgerufen am: 21.10.2024]

5.4 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	04.11.2025
Stellungnahme zu	Alectinib/Alecensa® IQWiG-Bericht – Nr. 1868 Projekt: A24-73 Version: 1.0 Stand: 11.10.2024 Veröffentlichung: 15.10.2024
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Alectinib nach § 35a SGB V (2024-07-15-D-1079) für Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv nehmen. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zweckmäßige Vergleichstherapie 	
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Im Rahmen der der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Alectinib hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Erwachsene mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind die folgende zVT bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und - postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) 	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i></p> <p><i>Zu Patientengruppe a)</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>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></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß der Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) und der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gelten platinbasierten Chemotherapien im adjuvanten Setting als versorgungsrelevante Therapieoptionen. Als Platinkomponente werden Cisplatin und bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin auch Carboplatin genannt (1, 2). Neben den vom G-BA genannten Kombinationspartner Vinorelbin und Paclitaxel, können ebenfalls Gemcitabin, Docetaxel und Pemetrexed eingesetzt werden (1, 2). In der S3-Leitlinie wird dazu erwähnt, dass in der adjuvanten Therapie Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Pemetrexed gleichermaßen eingesetzt werden können, da in einer prospektiven randomisierten Studie kein Unterschied im Überleben zwischen den Kombinationspartnern nachgewiesen werden konnte (1). Entsprechend sollten Cisplatin/Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel Gemcitabin, Pemetrexed bzw. Docetaxel als zVT für erwachsene Patienten berücksichtigt werden, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind.</p>	<p>Die Empfehlungen in Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.</p> <p>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 ≥ 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.</p> <p>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. [...]</p> <p>b) <u>Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind</u></p>

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien ^{2,3,4,5} zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von den vorgenannten Behandlungsoptionen ist nur Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die vorliegende Indikation zugelassen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>² S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.</p> <p>³ Daly ME et al., 2022. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.</p> <p>⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. Lung cancer: diagnosis and management.</p> <p>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.</p> <p>⁶ Osimertinib, Beschluss vom 19. Dezember 2024; Alectinib, Beschluss vom 16. Januar 2025</p> <p>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-small-cell lung cancer (NS-NSCLC): The JIPANG study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:8501.</p> <p>[...]</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für</p> <p>b) <u>Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind</u></p> <p>wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">- beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und- postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von<ul style="list-style-type: none">o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin undo Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums. <p>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</p>

Stellungnehmer: BeiGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Änderung der Behandlungsoptionen soll für die patientenindividuelle Auswahl der Allgemeinzustand berücksichtigt werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion Version 3.0. 2024.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022.

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.11.2024
Stellungnahme zu	Alectinib (Alecensa)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2024 eine Nutzenbewertung zu Alectinib (Alecensa) von Roche veröffentlicht.</p> <p>Alectinib ist zugelassen für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.</p> <p>Für (A) Patient:innen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist, legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und postoperativer (adjuvanter) systemischer 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 fest.</p> <p>Für (B) Patient:innen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist, legt der G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p>Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Die randomisierte kontrollierte Studie ALINA wurde als ungeeignet eingestuft, die die Umsetzung des Kontrollarms nicht der zuletzt geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlässliche Rahmenbedingungen sind essenziell für die Entwicklung innovativer Arzneimittel, die AMNOG-Nutzenbewertung und damit für die Versorgung von Patientinnen und Patienten. Kritisch anzumerken ist hier, dass die ursprünglich beratene zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Dossiereinreichung verändert wurde. Die nachträgliche Änderung führt dazu, dass die vorliegende Evidenz aus der Studie ALINA als nicht verwertbar eingestuft wird. Nach Auffassung des vfa, sollte bei der Festlegung einer zVT stets die bestehende Studienlage berücksichtigt werden, insbesondere wenn diese vom pharmazeutischen Unternehmen auf Grundlage einer G-BA-Beratung generiert wurde.</p> <p>Zudem ist anzumerken, dass im vorliegenden Fall die Anwendung der Ausnahmekriterien des § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V zu prüfen wäre, um die Besonderheiten des Anwendungsgebietes bei der zVT-Bestimmung zu berücksichtigen. Eine potenzielle Verlagerung der Entscheidung zur Anwendung der Kriterien des §6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V zur ausnahmsweisen Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Therapie in die Phase zwischen Anhörung und Veröffentlichung des Beschlusses ist nicht adäquat und gefährdet die Planungssicherheit.</p> <p>Es ist zudem grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGP

Datum	5. November 2024
Stellungnahme zu	Alectinib
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Alectinib (Alecensa®) erfolgt zur adjuvanten Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit ALK+, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Alectinib ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion. Der G-BA hat formal zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu sehr unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet</td> <td>beobachtendes Abwarten</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>für adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet</td> <td>adjuvante Chemotherapie platinbasiert, + Vinorelbin platinbasiert, + Paclitaxel</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Festlegung der ZVT ist unübersichtlich und entspricht nicht in allen Aspekten den Empfehlungen der Fachgesellschaften, der aktuell gültigen Stadieneinteilung und dem Stand der Versorgung. 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	für adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	für adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet	adjuvante Chemotherapie platinbasiert, + Vinorelbin platinbasiert, + Paclitaxel	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
für adjuvante platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																								
für adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet	adjuvante Chemotherapie platinbasiert, + Vinorelbin platinbasiert, + Paclitaxel	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Als hohes Rezidivrisiko klassifizieren wir Pat. in den resektablen Stadien IIA – IIIB. Dies schließt jetzt Pat. im Stadium pT2a (>4 cm) nach UICC8 ein. Die Subgruppenbildung für Pat. im Stadium IB ist obsolet. Der Begriff ‚im fortgeschrittenen Stadium‘ ist unpräzise. ○ In der adjuvanten, platinbasierten Therapie sind Vinorelbin und Pemetrexed äquieffektiv. Wegen der hohen Wirksamkeit von Pemetrexed beim ALK+ NSCLC in der fortgeschrittenen/metastasierten Situation wird Pemetrexed auch in der adjuvanten Situation in Kombination mit Cis- oder Carboplatin eingesetzt. ○ Taxane werden in der Versorgung für die adjuvante Chemotherapie nur selten eingesetzt, bei Paclitaxel wegen der Neurotoxizität, bei Docetaxel aufgrund der geringeren Wirksamkeit im Vergleich mit Pemetrexed. Die Aufnahme von Paclitaxel als ZVT bringt keinen Erkenntnisgewinn. ● Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von ALINA, einer internationalen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie zur adjuvanten Therapie beim ALK+ NSCLC nach vollständiger Tumorresektion. Im Kontrollarm wurde vor allem Pemetrexed eingesetzt, gefolgt von Vinorelbin. ● Alectinib führte gegenüber platinbasierter Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit mit einer HR von 0,24. ● Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war in beiden Studienarmen gleich. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 5,5% im Alectinib- und 12,5% in der Kontrollarm auf. ● Die Lebensqualität im Gesamtstudienverlauf war in den beiden Studienarmen gleich. Während der adjuvanten Chemotherapie zeigte sich ein schlechterer mentaler Gesundheitszustand. ● In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Alectinib in der Erstlinientherapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). <p>Alectinib ist der neue Standard in der adjuvanten Therapie von Pat. mit ALK+ NSCLC nach vollständiger Resektion in kurativer Intention in den Stadien IIA-IIIB (UICC / TNM Version 8).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Lungenkarzinome mit aktivierender EGFR-Mutation finden sich allerdings häufiger bei Nie- oder Wenigrauchern.</p> <p>Die Behandlung des NSCLC erfolgt stadienabhängig [1, 2]. Basis der ersten Therapieentscheidung ist die klinische Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und Komorbiditäten. Nach einer Operation wird die weitere Therapie durch die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen und des Lymphknotenstatus bestimmt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Bei 4-5% aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des <i>ALK</i> Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist <i>EML4</i>. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter, weiblichem Geschlecht und dem fehlenden Nachweis anderer, zielgerichtet therapierbarer Marker.</p> <p><i>ALK</i> translozierte NSCLC können eine thrombotische Diathese unklarer Ätiologie aufweisen, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollte. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert.</p> <p>Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach chirurgischer Resektion durchgeführt. Mit Bezug auf ALK+ NSCLC können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Adjuvante Chemotherapie führte in der Gesamtpopulation der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten und kann auch im Stadium IB (UICC 7. Edition) mit zusätzlichen Risikofaktoren erwogen werden [3]. Nach Umsetzung der UICC 8. Edition in die Versorgung wird der Einsatz der adjuvanten Therapie im Stadium IB nur noch als Einzelfallentscheidung empfohlen.• Allgemein ist der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Pat. >75 Jahre vor.• Die adjuvante Chemotherapie sollte 4 – 8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Vorteil ist nur belegt, wenn die Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen wird.• Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse [3]. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed [1, 2]. Aufgrund der hohen klinisch Effektivität von Pemetrexed in der metastasierten Situation, gestützt durch präklinische Daten, hat sich für die kleine Gruppe der Pat. mit ALK+ NSCLC eine Kombinationstherapie mit Pemetrexed + Platin in Deutschland etabliert und wird regelhaft eingesetzt.• Der adjuvante Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird nicht regelhaft empfohlen. In einigen Studien zur (neo)adjuvanten Therapie beim NSCLC waren Pat. mit ALK+ NSCLC ausgeschlossen. <p>Alectinib ist ein kompetitiver und selektiver ALK-Inhibitor der zweiten Generation sowie ein Inhibitor von RET. Alectinib wird oral verabreicht. Daten zur Wirksamkeit in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Adjuvante Therapie mit Alectinib beim ALK+ NSCLC bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko							
Studienname / Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	
ALINA Wu, 2024 [4]	Stadium IB (≥4cm) - IIIA ALK positiv	Platinbasierte Chemotherapie	Alectinib	257	41,3 vs n.e. ^{5,7} 0,24 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁷ 0,469 ⁵ n.s.	
¹ N - Anzahl Pat.; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie ; ⁶ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷ n. e. - nicht erreicht; ⁸ n.s. - nicht signifikant;							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Alectinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie bei Pat. mit NSCLC in den resektablen Stadien IIA-III B (nach UICC8) und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Tumorresektion ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - für platinbasierte Therapie geeignet: adjuvante Chemotherapie, z. B. Cisplatin/Pemetrexed, alternativ Vinorelbin - bei Kontraindikation gegen adjuvante Chemotherapie: abwartendes Verhalten und Nachsorge 	<p><i>aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie S. 3ff:</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>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></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und o Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b) <u>Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanterplatinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beobachtendes Abwarten <p>[...]</p> <p>Die Empfehlungen in Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium.</p> <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC.</p> <p>Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 Tumorgröße von exakt 4 cm aufweisen.</p> <p>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.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IIB bis IIIA nach 8. Edition UICC bestimmt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zu Patientengruppe a) [...]</p> <p>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.</p> <p>Im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren zur adjuvanten Therapie des NSCLC 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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Von den vorgenannten Behandlungsoptionen ist nur Vinorelbin in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die vorliegende Indikation zugelassen. [...]</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Somit wird festgestellt, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der Wirkstoffe Cisplatin und Pemetrexed in der Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin und</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>² S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“, Version 2.1, Dezember 2022.</p> <p>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</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung</u></p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>nach vollständiger Tumorresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind</u></p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Laut S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIA nach vorheriger adjuvanter platinbasierter</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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></p> <p>wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Alectinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - beobachtendes Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und - postoperative (adjuvante) systemische Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> o Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und o Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) <p>unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist ALINA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Eine Auflistung nach UICC8 zeigt diese Verteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IB 4,3% - IIA 8,5% - IIB 30,8% - IIIA 50,8% - IIIB 5,4% <p>Eine Auflistung der adjuvanten Chemotherapie im Kontrollarm zeigt diese Verteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pemetrexed 80,0% - Vinorelbin 19,2% 	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Gemcitabin 0,8%</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit / Krankheitsfreies Überleben</p> <p>Die krankheitsfreie Überlebenszeit war der primäre Endpunkt von ALINA. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Zulassung am 26. Juni 2023 war die krankheitsfreie Überlebenszeit signifikant verlängert mit einer Hazard Ratio von 0,24. Die Rate an Hirnmetastasen lag bei 3,1% im Alectinib- vs 11,0% im Chemotherapie-Arm.</p> <p>Die Anzahl an Todesfällen zum Datenschnitt war sehr niedrig. Zum Datenschnitt waren 6 Pat. verstorben.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 11:</i></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>4. 3. 2. 1. Nebenwirkungen</p> <p>Die Daten zu den Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denen aus den Studien zum Einsatz von Alectinib bei der metastasierten Erkrankung. Eine gute Übersicht gibt die Primärpublikation, siehe Tabelle 3:</p> <p><i>Tabelle 3: Nebenwirkungen [4]</i></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 13:</i></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>In der Studie ALINA traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch</p>

Table 2. Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients in Either Trial Group (Safety-Evaluable Population).^a

Adverse Event	Alectinib (N = 128)		Chemotherapy (N = 120)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	126 (98.4)	38 (29.7)	112 (93.3)	37 (30.8)
Nausea	10 (7.8)	0	87 (72.5)	5 (4.2)
Creatine kinase increased	55 (43.0)	8 (6.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
Constipation	54 (42.2)	1 (0.8)	30 (25.0)	1 (0.8)
Aspartate aminotransferase increased	53 (41.4)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Alanine aminotransferase increased	43 (33.6)	2 (1.6)	11 (9.2)	0
Blood bilirubin increased	43 (33.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
Decreased appetite	7 (5.5)	0	35 (29.2)	1 (0.8)
Covid-19	37 (28.9)	0	1 (0.8)	0
Myalgia	36 (28.1)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
Anemia	30 (23.4)	0	31 (25.8)	1 (0.8)
Vomiting	9 (7.0)	0	30 (25.0)	2 (1.7)
Alkaline phosphatase increased	32 (25.0)	0	4 (3.3)	0
White-cell count decreased	2 (1.6)	0	23 (19.2)	4 (3.3)
Neutrophil count decreased	3 (2.3)	0	21 (17.5)	12 (10.0)
Asthenia	14 (10.9)	0	19 (15.8)	3 (2.5)
Neutropenia	2 (1.6)	0	19 (15.8)	10 (8.3)
Creatinine increased	19 (14.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Cough	19 (14.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
Fatigue	18 (14.1)	1 (0.8)	16 (13.3)	2 (1.7)
Rash	18 (14.1)	1 (0.8)	7 (5.8)	0
Malaise	6 (4.7)	0	16 (13.3)	0
Weight increased	17 (13.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Diarrhea	16 (12.5)	1 (0.8)	10 (8.3)	1 (0.8)
Headache	14 (10.9)	0	8 (6.7)	0
Dyspnea	13 (10.2)	1 (0.8)	3 (2.5)	0
Dysgeusia	13 (10.2)	0	3 (2.5)	0
Edema, peripheral	13 (10.2)	0	1 (0.8)	0

^a The safety-evaluable population included patients who underwent randomization and received any amount of alectinib or chemotherapy. Adverse events are listed according to *Medical Dictionary for Regulatory Activities* preferred term. The median duration of treatment was 23.9 months in the alectinib group and 2.1 months in the chemotherapy group. No grade 5 events were observed. Multiple occurrences of the same adverse event in an individual patient are counted only once. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

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

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war in den beiden Studienarmen gleich hoch. Häufiger im Alectinib-Arm traten eine CK-Erhöhung und Obstipation auf. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 5,5% im Alectinib- und 12,5% im Chemotherapie-Arm auf.</p>	<p>signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib im Vergleich zu der platinbasierten Chemotherapie.</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)</p> <p>Für den Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib im Vergleich zu der platinbasierten Chemotherapie.</p> <p>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.</p> <p>Hepatotoxizität (schwere UE) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (schwere UE)</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Myalgie (schwere UE) und ILD / Pneumonitis (SUE)</p> <p>Für die Endpunkte Myalgie (schwere UE) und ILD / Pneumonitis (SUE) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens SF-36v2 erhoben. Hier zeigten sich im Gesamtstudienverlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Auswertung der Lebensqualität auf 12 Wochen, entsprechend der Dauer der adjuvanten Chemotherapie begrenzt. In diesem Zeitraum zeigt sich ein Vorteil zugunsten des mentalen Gesundheitszustandes für den Alectinib-Arm.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 12:</i></p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>psychischen Summenscore (MCS). Dementsprechend können die Responderanalysen zur Verschlechterung zu Woche 12 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aussagen zu längerfristigen Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können daher auf Basis der Daten nicht getroffen werden.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf Verfahrensfragen. Vollständig fehlt die kritische Auseinandersetzung mit Paclitaxel als ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Alectinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [5].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Alectinib Erstlinientherapie: A</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Alectinib wird in der adjuvanten Situation als Monotherapie, nicht in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>7. Diskussion</p> <p>Die jetzt vorliegenden Daten sind beeindruckend. Eine Senkung des Rezidivrisikos um 76% im beobachteten Zeitraum wird in der adjuvanten Therapie solider Tumoren nur selten erreicht. Insbesondere auch die Daten der Senkung des ZNS-Rezidivrisikos sind mit 79% im beobachteten Zeitraum eindrucksvoll. Im Kontext dieser erneuten Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie aus einer Kombination platinbasierter Chemotherapie mit Paclitaxel entspricht nicht der Versorgung und nicht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Hauptgrund ist die erhöhte Neuropathie-Rate bei Einsatz von Paclitaxel. Diese lang anhaltende, manchmal irreversible Nebenwirkung hat insbesondere bei Therapien in kurativer Intention einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Soweit uns bekannt, ist Paclitaxel in der adjuvanten Therapie des NSCLC formal nicht zugelassen.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie: siehe oben unter zweckmäßige Vergleichstherapie (aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie S. 3ff).</p> <p><i>Zur Gesamtbewertung: aus den Tragenden Gründen S. 14f:</i></p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sinnvoll wäre die Aufnahme von Pemetrexed, da dieser Antimetabolit eine gute Wirksamkeit beim nichtplatteneithelialen NSCLC und insbesondere beim ALK+ NSCLC hat. In ALINA wurde Pemetrexed von den Behandlern bevorzugt. Allerdings liegt formal in Deutschland keine Zulassung in der adjuvanten Situation vor. Die Wirksamkeit von Pemetrexed entspricht der Wirksamkeit von Vinorelbin bei „all-comern“, d. h. ohne molekulare Differenzierung.</p> <p>In einer randomisierten Phase-III-Studie bei 783 Pat. der Stadien II – IIIA zum Vergleich von platinbasierter Therapie mit Pemetrexed vs Vinorelbin zeigte sich auch in der Langzeitanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in der Gesamtüberlebenszeit. [6]. Auch beim krankheitsfreien Überleben war der Unterschied zwischen den beiden Studienarm nicht signifikant unterschiedlich, allerdings mit einem Trend zu einer etwas höheren Überlebensrate bei Einsatz von Pemetrexed. Das ist relevant bei Bewertung des Kontrollarms in ALINA.</p> <p>In der Zulassungstudie von Crizotinib (Erstgenerations-ALK-Inhibitor) waren die Vergleichstherapien Docetaxel und Pemetrexed, wobei Pemetrexed deutlich besser als Docetaxel wirkte. Prospektiv randomisierte Daten für den Einsatz von Vinorelbin vs. Pemetrexed beim ALK+ NSCLC in der Adjuvanz liegen allerdings nicht vor. Eine Japanische randomisierte Studie konnte die Vergleichbarkeit von Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Vinorelbin in der adjuvanten Therapie zeigen [6].</p> <p><u>Klinische Stadien</u></p>	<p>und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>Für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Aussagen zu längerfristigen Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können auf Basis der Daten nicht getroffen werden.</p> <p>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)</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Probleme der Auswirkungen von Änderungen in Klassifikationen wurde beim NSCLC in den letzten Jahren wiederholt thematisiert. Wir schlagen vor, die Bewertung auf Pat. in den resektablen Stadien IIA – IIIB (UICC / TNM Version 8) zu begrenzen, entsprechend den aktuellen Leitlinien.</p> <p><u>Endpunkte – Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Überlebensrate in beiden Studienarmen identisch, bei (erfreulich) niedriger Todesfallrate. Hier zeigt sich im Kontrollarm die hohe Wirksamkeit der zugelassenen ALK-Inhibitoren auch in der metastasierten Situation.</p> <p><u>Endpunkte – Lebensqualität</u></p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Auswertung der Lebensqualität auf 12 Wochen, entsprechend der Dauer der adjuvanten Chemotherapie begrenzt. Hier zeigt sich ein Vorteil zugunsten des mentalen Gesundheitszustandes</p> <p>Probleme der Auswirkungen von Änderungen in Klassifikationen wurde beim NSCLC in den letzten Jahren wiederholt thematisiert. Wir schlagen vor, die Bewertung auf Pat. in den resektablen Stadien IIA – IIIB zu begrenzen, entsprechend den aktuellen Leitlinien.</p> <p><u>Dauer der adjuvanten Therapie</u></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird für Alectinib ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Chemotherapie festgestellt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Offen ist die Frage nach der optimalen Dauer einer adjuvanten Therapie mit Alectinib. Die Dauer der adjuvanten Therapie in ALINA betrug 2 Jahre.</p> <p>Alectinib ist der neue Standard in der adjuvanten Therapie von Pat. mit ALK+ NSCLC nach vollständiger Resektion in kurativer Intention in den Stadien IIA-IIIB (UICC / TNM Version 8)</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der noch laufenden, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie ALINA.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.</p> <p>Aus den vorliegenden Informationen zur Studie ALINA liegen jedoch keine Angaben zu Auswahlkriterien für die verschiedenen Therapieoptionen im Vergleichsarm vor.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt Rezidive wird aufgrund der Größe des gemessenen Effektes insgesamt mit hoher Sicherheit von einem Vorteil für Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie ausgegangen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
4. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.: Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: N Engl J Med 390_1265-1276, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2310532](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532)
5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO
6. Kenmotsu H, Yamamoto N, Misumi T et al.: Five-Year Overall Survival Analysis of the JIPANG Study: Pemetrexed or Vinorelbine Plus Cisplatin for Resected Stage II-III A Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 41:5242-5246, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00179](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00179)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Alectinib (D-1079)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. November 2024

von 12:00 Uhr bis 12:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Holzer

Frau Dr. Kellershohn

Frau Dr. Chizari

Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Huber

Herr Prof. Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau O'Meara

Herr Dr. Böllinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Bartsch

Frau Glas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Herr Dr. Pägelow

Frau Dr. Reinart

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur dritten Anhörung des heutigen Tages. Wir haben jetzt Alectinib, neues Anwendungsgebiet, adjuvante Behandlung des ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv. Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2024, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller hat eine Stellungnahme abgegeben, ebenso MSD Sharp & Dohme, Amgen und BeiGene.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Holzer, Frau Dr. Kellershohn, Frau Dr. Chizari und Frau Dr. Sommer, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Professor Dr. Huber und Herr Professor Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für MSD Sharp & Dohme Frau O'Meara und Herr Dr. Böllinger, für Amgen Herr Bartsch und Frau Glas, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Frau Dr. Reinart sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Kellersohn, bitte.

Frau Dr. Kellershohn (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sind froh, eingangs unsere zentralen Punkte darlegen zu dürfen. Bevor ich damit beginne, möchte ich meinen Kolleginnen die Gelegenheit geben, sich persönlich bei Ihnen vorzustellen.

Frau Dr. Chizari (Roche Pharma): Ich mache den Anfang. Mein Name ist Sepideh Chizari, und ich bin für die medizinischen Inhalte in diesem Verfahren verantwortlich.

Frau Dr. Holzer (Roche Pharma): Guten Tag von meiner Seite. Mein Name ist Britta Holzer. Ich bin HTA-Lead und für das Dossier zur Studie ALINA verantwortlich.

Frau Dr. Sommer (Roche Pharma): Ich bin Harriet Sommer und für die methodischen Aspekte in dem Dossier verantwortlich.

Frau Dr. Kellershohn (Roche Pharma): Mein Name ist Kerstin Kellershohn. Ich bin als HTA-Lead für die Nutzenbewertung unserer zielgerichteten Arzneimittel im Bereich des Lungenkarzinoms zuständig.

Heute sprechen wir über eine wichtige Therapielücke im Bereich der Präzisionsonkologie, die nun erstmals geschlossen werden konnte. Alectinib steht als Monotherapie seit Kurzem auch Patientinnen und Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC nach vollständiger Tumoresektion und einem hohen Rezidivrisiko in der Adjuvanz zur Verfügung. Es handelt sich hier um eine sehr kleine Patientengruppe, die mit dem Gesamtkollektiv der NSCLC-Patienten nicht vergleichbar ist. Patienten mit einem ALK-positiven Tumor sind jünger, häufiger weiblich und zum großen Teil Nicht- bzw. Nieraucher. Mit der Zulassungserweiterung können Patientinnen und Patienten mit einem frühen ALK-positiven NSCLC nun erstmals von einer zielgerichteten Therapie profitieren.

Die Zulassungserweiterung basiert auf der Studie ALINA. Dabei handelt es sich um eine randomisierte Phase-III-Studie zum direkten Vergleich einer Alectinib-Monotherapie mit dem

bislang gültigen Therapiestandard einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Hervorzuheben ist, dass Alectinib direkt im Anschluss an die vollständige Resektion ohne eine vorherige Chemotherapie verabreicht worden ist. Entsprechende Hinweise finden Sie in der Fachinformation. Dem Prüfarzt standen im Vergleichsarm der Studie die Kombinationen Cisplatin-Vinorelbin, Cisplatin-Pemetrexed und Cisplatin-Gemcitabin zur Auswahl zur Verfügung. Zur Fortführung einer begonnenen Therapie konnte bei Unverträglichkeit von Cisplatin auf Carboplatin gewechselt werden.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts zeigte sich für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben eine eindrucksvolle Trennung der Kaplan-Meier-Kurven einschließlich einer Plateaubildung. Dieser deutliche Vorteil von Alectinib gegenüber dem bisherigen Therapiestandard resultiert in einer beeindruckenden Hazard-Ratio von 0,24. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 76 Prozent, ein Rezidiv oder Tod zu erleiden. Bei Betrachtung der Rezidivrate bestätigt sich dieses Bild. Die Daten belegen zudem die ausgezeichnete ZNS-Wirksamkeit von Alectinib. Eine Rezidivierung in das ZNS bedeutet für den Patienten einen Wendepunkt hin zu einer palliativen Therapiesituation und stellt eine häufige Komplikation, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem Tumor, dar.

Alectinib vermindert gegenüber der Chemotherapie eine Rezidivierung ins ZNS deutlich, und zwar um 78 Prozent. Darüber hinaus profitieren Patienten unter Alectinib von den Vorteilen einer chemotherapiefreien Behandlung in den Endpunktkategorien Verträglichkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es deutet also alles darauf hin, dass es sich bei Alectinib um einen neuen Therapiestandard im Anwendungsgebiet handelt. So eindrucklich die Daten der Studie ALINA auch sind, so deutlich ist derzeit das Auseinanderlaufen zwischen medizinisch-wissenschaftlicher Einschätzung und Nutzenbewertung. Warum ist das so?

Das sind im Wesentlichen zwei Gründe. Zum einen wird mit Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung die ursprünglich definierte zweckmäßige Vergleichstherapie auf Therapien reduziert, die der G-BA als im Anwendungsgebiet zugelassen erachtet. Zum anderen wird das Anwendungsgebiet neu zugeschnitten. Es ist uns sehr wichtig, beides kurz einzuordnen.

Zum ersten Punkt, der zVT-Definition: Durch die Selektion der patientenindividuellen Therapie nach Zulassungsstatus verbleiben lediglich Vinorelbin und Paclitaxel jeweils in Kombination mit Cisplatin. Davon ist die Kombination Cisplatin-Paclitaxel weder zulassungskonform noch evidenzbasiert in der Adjuvanz einsetzbar. Damit steht faktisch nur eine Therapieoption zur Verfügung. Eine patientenindividuelle Therapie wäre hier nicht umsetzbar. Auch die vom G-BA geforderte Multikomparator-Studie wäre nicht möglich. Für eine an medizinischen Standards und der Versorgungsrealität ausgerichtete Nutzenbewertung ist die Hinzunahme von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Carboplatin zur zVT unerlässlich.

Mit dem ersten Punkt eng verknüpft ist die Frage der Bewertbarkeit der Daten. Die im Dossier vorgelegten Daten der ITT-Population beruhen auf einer an gültigen Therapiestandards ausgerichteten zVT. Daher betrachten wir diese Population als relevant für die Nutzenbewertung. Dennoch haben wir eine nachträgliche Analyse vorgelegt, um die kurzfristige zVT-Änderung aufzugreifen. Die Validität dieser Analysen haben wir in der Stellungnahme ausführlich dargelegt. Letztlich bestätigt diese ergänzende Analyse die für Alectinib in der Hauptanalyse beobachteten enormen Effekte.

Nun zum zweiten Punkt, dem Zuschnitt der Indikationen gemäß Platin-Eignung: Alectinib unterscheidet sich in einzigartiger Weise von anderen neuen Therapiestrategien in der Adjuvanz, da es ohne vorherige Chemotherapie verabreicht wird. Für eine Monotherapie mit Alectinib sind in erster Linie ein positiver ALK-Status und das Rezidivrisiko entscheidend. Die Platin-Eignung spielt hier keine Rolle. Deshalb kann auch hier nicht die Systematik angewendet werden, die für andere Therapiestrategien zutrifft. Da sich Patienten mit ALK-positivem Tumor, wie eingangs erwähnt, von der Gesamtpopulation unterscheiden, kommt man zudem auf einen sehr kleinen Anteil an Patienten, der in der Theorie nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet wäre. Gemäß der Ergänzung des epidemiologischen Modells in unserer

Stellungnahme sind dies unter 5 Prozent der Patienten. Beides zusammen – das andere Therapieprinzip und die äußerst kleine Population chemotherapieungeeigneter Patienten – spricht dafür, das Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung nicht weiter zuzuschneiden. Dies hat der G-BA in der Beratung zur Studienplanung genau so empfohlen. Daran sollte sich nichts ändern.

Ich möchte nun den Bogen wieder zum Anfang schließen. Die Studie ALINA hat nach medizinisch-wissenschaftlichen Maßstäben einen neuen Therapiestandard im Anwendungsgebiet definiert. Die weitreichenden Änderungen in der zVT und beim Zuschnitt des Anwendungsgebietes haben uns vor eine anspruchsvolle Situation gestellt. Wir haben die Herausforderung angenommen. Mit der Stellungnahme haben wir einige nachträgliche Literaturrecherchen, Analysen und Daten vorgelegt. Wir sehen auf der Basis der Gesamtevidenz einen erheblichen Nutzen von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie für alle Patienten des Anwendungsgebietes. Der robuste und beeindruckende Vorteil hinsichtlich einer Verhinderung von Rezidiven generell und insbesondere im ZNS sollte sich daher auch im Ausmaß des Zusatznutzens widerspiegeln. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kellershohn, für diese Einführung. – Die erste Frage betrifft die zweckmäßige Vergleichstherapie und geht an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie in einigen Punkten und nicht in allen Aspekten von den Empfehlungen der Fachgesellschaften gedeckt sehen. Sie sehen auch die aktuell gültigen Stadieneinteilungen und den Stand der Versorgung nicht absolut zu 100 Prozent abgebildet. Anknüpfend an das, was Frau Kellershohn gesagt hat, wäre ich dankbar, wenn Sie uns vor diesem Hintergrund darlegen könnten, wie sich aus Ihrer Sicht der aktuelle Therapiestandard in der vorliegenden Behandlungssituation des ALK-positiven NSCLC darstellt. Dabei ist von besonderem Interesse – auch das hat Frau Kellershohn adressiert –, wie Sie den Stellenwert von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin im Vergleich zu Vinorelbin in Kombination mit Cisplatin einschätzen und welche Bedeutung Carboplatin als alternativer Kombinationspartner im Vergleich zu Cisplatin in der adjuvanten Behandlung des ALK-positiven NSCLC hat. Das sind die Dinge, die hier infrage gestellt wurden. Herr Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange mit dem ersten an, der Wiederholung der Anhörung zu Osimertinib. Wir arbeiten jetzt mit der neuen, gültigen Klassifikation. Die Stadien 1b, größer vier Zentimeter, sind in das nächste Stadium übergegangen. Das würden wir konsistent vorschlagen, sowohl für Alectinib, also für die ALK-positiven, als auch für die EGFR-Mutierten, die wir letztes Mal diskutiert haben.

Das Zweite kann ich kurz machen: Ich würde gerne das Paclitaxel abräumen. Paclitaxel wird in der adjuvanten Situation nicht eingesetzt, weil es ein ungünstiges Toxizitätsprofil hat und nicht zugelassen ist. Deshalb glauben wir, dass das hier nicht hineingehört. Das heißt, die Frage ist jetzt Pemetrexed, weil Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom die höhere Wirksamkeit hat, und das ist die Gruppe der ALK-Positiven. Deshalb hat es diese hohe Attraktivität. Dann würde ich gerne den Ball zu den drei Kollegen hinüberspielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Huber hat sich als erstes gemeldet, danach Herr Griesinger und Herr Eberhardt. Herr Huber, bitte.

Herr Prof Dr. Huber (AIO): Ich kann das voll unterstützen, was Professor Wörmann gesagt hat und würde das noch etwas ausweiten. Bei ALK-positiven Tumoren haben wir nicht nur Nicht-Plattenepithelkarzinome, sondern wir haben eine Gruppe, von der wir in der Rezidivtherapie, in der systemischen Therapie wissen, dass Pemetrexed deutlich effektiver ist als Docetaxel, ein anderes Taxan, sodass wir, wenn wir nicht zielgerichtet therapieren können, immer Pemetrexed einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Dem kann ich nur beipflichten. Wir wissen das eigentlich seit der ersten PROFILE-Studie. Ich erinnere mich noch sehr gut an das AMNOG-Verfahren damals, das war gegen Pemetrexed und Docetaxel. Beide waren versus Crizotinib zugelassen gewesen, und da gab es einen ganz klaren Vorteil für die Patienten, die Pemetrexed erhalten haben. Insofern sind die Taxane sowieso komplett heraus, auch wegen der Argumente, die Herr Wörmann gerade gesagt hat. Pemetrexed ist ganz klar der Standard der systemischen Chemotherapie beim ALK-positiven Lungenkarzinom. Es gibt auch präklinische Daten, die untermauern, dass diese Tumoren besonders Pemetrexed-empfindlich sind. Deshalb würde man nicht auf die Idee kommen, einen Patienten mit einem ALK-positiven Tumor systemisch mit etwas anderem als mit Pemetrexed zu behandeln.

Vielleicht noch ein Punkt: In der Zweitlinientherapie nach Versagen von ALK-Inhibitoren und EGF-Rezeptor-TKIs ist die EMPOWER 150-Studie vielfach diskutiert worden. Diese Studie hat sich im Wesentlichen als Standard herausgestellt – vor der Zulassung von MARIPOSA-2 und vielleicht noch weiteren Therapien, die kommen. Für die EGF-rezeptormutierten Patienten ist aber nach wie vor nicht anerkannt für die ALK-positiven Patienten, weil die EMPOWER 150 mit Paclitaxel ist und wir präferieren, Patienten mit einem ALK-positiven Tumor mit Pemetrexed zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Griesinger. – Herr Eberhardt, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur bestätigen. Es gibt nicht nur diese randomisierte Studie, die Herr Frank Griesinger erwähnt hat, wo relativ klar zwar in der Zweitlinie nachgewiesen werden konnte, dass Pemetrexed versus vor allen Dingen den Taxanen bei ALK-positiven Patienten tatsächlich eine stärkere Wirksamkeit hat. Es gibt auch Untersuchungen der University of Colorado von Ross Camidge, auch eine klinische Analyse, die das zwar retrospektiv gesehen haben, aber auch da konnte der Vergleich zwischen ALK-positiven Patienten und Wildtyp-Patienten und sogar auch KRAS-Mutierten und EGFR-Mutierten zeigen, dass Pemetrexed hier eine hervorragende Wirksamkeit hat und signifikant besser war. Das war zwar nicht randomisiert, aber eine sehr gute akribische Analyse, die die aus ihrem retrospektiven Patientenkollektiv gemacht hatten. Was Rudi Huber gesagt hat, kann ich auch nur klinisch klar unterstützen. Wir würden die ALK-positiven Patienten als eine Population sehen, bei der vor allen Dingen Pemetrexed für die Systemtherapie gesetzt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Vielleicht können Sie noch einen Satz zu dem zweiten Teil sagen. Wie sehen Sie Cisplatin versus Carboplatin? Das war auch ein kritischer Punkt, über den noch gesprochen werden müsste. Beginnen wir mit Ihnen, Herr Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Sie wissen, dass ich normalerweise immer für Cisplatin argumentiere. Aber hier ist der Benefit vom Pemetrexed so hoch anzusetzen, dass man die Alternative Carboplatin-Pemetrexed absolut gleichwertig sehen kann. Wie gesagt, das sage ich, der dafür bekannt ist, dass er eigentlich immer rumschreit, wenn nicht Cisplatin genommen wird. Aber der Benefit von Pemetrexed ist im Vergleich zum Taxan oder zum Vinorelbin so groß, dass er das ausgleichen dürfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann dem nur beipflichten bei Patienten, die von vornherein aus bestimmten Kriterien nicht Cisplatin-fähig sind. Man denkt, das Risiko ist so hoch, dass sie eine Cisplatin-assoziierte Toxizität bekommen, sodass man das nicht einsetzt. Man kann Carboplatin als Default auf jeden Fall einsetzen und das insbesondere bei den ALK-positiven Tumoren, weil das Pemetrexed dort das entscheidende Medikament ist, wie Herr Eberhardt gesagt hat. Das sollte in Kombination mit dem Platin gegeben werden, und da spielt das Cisplatin versus Carboplatin eine untergeordnete Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Hastedt und Frau Pitura. Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank schon einmal für die Erläuterung. Ich habe noch Nachfragen. Wir haben uns kürzlich, Herr Wörmann hat es angesprochen, in der mündlichen Anhörung zu Osimertinib schon über den Stellenwert verschiedener Drittgenerationszytostatika unterhalten. Generell ist es beim NSCLC so, dass Cisplatin plus Vinorelbin in der adjuvanten Situation den größten Stellenwert, die breiteste Evidenz hat. Das beschreibt auch die S3-Leitlinie so. In der Anhörung zu Osimertinib wurde gesagt, dass Platin plus Pemetrexed eigentlich nur in Einzelfällen eine Rolle spielen würde. Können Sie bitte erläutern, wie genau die Evidenzlage beim ALK-Positiven ist, was der wesentliche Unterschied ist? Das ist mir noch nicht ganz herausgekommen. Sie haben teilweise von vergleichenden Studien gegenüber Taxanen gesprochen. Das ist aus meiner Sicht nicht die zentrale Frage, sondern die Frage ist, inwiefern Pemetrexed ein Vorrang gegen Vinorelbin einzuräumen wäre. Da wäre die konkrete Frage, welche Evidenz vorliegt. Sie haben teilweise von präklinischen und nicht randomisierten Daten gesprochen. Gibt es da auch große randomisierte Vergleiche? Warum hat diese Evidenz schlussendlich nicht zu einer Zulassung in diesem Bereich geführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als erstes hat sich Herr Professor Huber gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof Dr. Huber (AIO): Sie haben recht, dass es keinen randomisierten Vergleich zu Vinorelbin gibt. Wir haben aber die Daten, dass Vinorelbin die beste Evidenzlage in der Adjuvanz hat, das aber in der systemischen Therapie, ob Vinorelbin oder Taxan gegeben wird, in etwa gleich effektiv ist. Dass es keine spezifische Zulassung gibt, liegt mehr an den Gründen, dass die Patientengruppe sehr klein ist und dass für Zytostatika für solche Untergruppen keine spezifische Zulassung beantragt wurde. Ich kann nur noch einmal wiederholen: Klinisch ist der Effekt von Pemetrexed sehr deutlich besser als der von Taxanen. Die größte randomisierte Studie im Rezidiv systemisch ist Crizotinib versus Pemetrexed oder Docetaxel und hat einen sehr klaren Vorteil für Pemetrexed gegenüber Docetaxel gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Eberhardt und Herrn Professor Griesinger. Herr Eberhardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Wir haben alle versucht, die Situation klarzumachen. Es gibt zwei randomisierte Studien, Cisplatin Pemetrexed versus Cisplatin Vinorelbin in der adjuvanten Situation. Das eine ist eine randomisierte Phase-II-Studie der AIO, die wir gemacht haben. Das hat nicht die Evidenz einer Phase-III-Studie, völlig klar, aber es gibt die japanische Studie. Das ist eine Phase-III-Studie, im „Journal of Clinical Oncology“ publiziert, und da ist Cisplatin Pemetrexed genauso gut wie Cisplatin Vinorelbin. Das sind ALK-All-Comers-Populations gewesen. Das waren nicht nur ALK-translozierte Patienten. Aber das zeigt, dass Cisplatin Pemetrexed auf keinen Fall dem Cisplatin Vinorelbin unterlegen ist. Die anderen Benefits des Pemetrexed beim ALK, wenn wir auf die ALK-Population gehen, was nur eine sehr kleine Population ist – unter 4 bis 5 Prozent der Patienten – , im Wesentlichen Adenokarzinome, da ist der Benefit wirklich erheblich. Davor kann man die Augen nicht verschließen. Wenn man in der Secondline feststellt, dass Pemetrexed hervorragend besser ist als ein Mitose-Hemmstoff, und Vinorelbin ist ein Mitose-Hemmstoff, das kann man mir jetzt nicht erzählen. Pemetrexed hat eine ganz andere Angriffsweise, und Vinorelbin ist als Taxan eher vergleichbar zu werten als Mitose-Hemmstoff. Dann muss ich ganz klar sagen, ist das unsere klinische Einschätzung, die wir an den großen Zentren und in der Praxis in Deutschland so machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Griesinger und Herr Wörmann, danach gebe ich an Herrn Hastedt zurück. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte genau dasselbe sagen, was Herr Eberhardt gerade gesagt hat. Im deutschen Kontext ist eine Phase II – Herr Thomas aus Heidelberg und meine Wenigkeit waren daran zusammen mit der AIO beteiligt – randomisiert durchgeführt worden, ohne dass eine Veränderung oder ein Unterschied im Outcome nachzuweisen gewesen sind. Die anderen Studien hat Herr Eberhardt aufgezeigt. Ich unterstreiche es noch

einmal, das sind alles All-Comers, und das waren Studien, die weit vor der Zeit durchgeführt worden sind, als wir routinemäßig angefangen haben, in den frühen Stadien zu testen, also in den adjuvanten Stadien. Das sind All-Comers. Es werden vielleicht zwei oder drei oder vielleicht nur ein oder zwei Prozent der Patienten mit dem ALK-positiven Tumor dabei gewesen sein, die wir damals nicht entdeckt haben. Insofern kann man wirklich diese Daten nicht auf die ALK-positiven Tumoren extrapolieren. Was man sicherlich sagen kann, ist Pemetrexed und Vinorelbin, da gibt es keinen wesentlichen Unterschied in der All-Comers-Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz der methodische Punkt für Herrn Hastedt: Unsere Diskussion ging eher andersherum, als wir es sonst hier haben. Wir hatten eher den Eindruck oder die Sorge, dass der Effekt von Alectinib überschätzt würde, wenn man einen schwachen Vergleichsarm nimmt. Unsere Überzeugung ist, dass Pemetrexed das eher wirksamere Medikament ist. Dazu denken wir, dass es in den Vergleich hinein muss, damit wir nicht mit einem schlechteren Vergleichsarm ein tolles Ergebnis haben, was nicht ganz der Realität entspricht. Wir wollten nur deutlich machen, in welche Richtung wir argumentieren. So haben wir in den Leitlinien für uns diskutiert, dass man wirklich mit dem vergleichen muss, was wir jetzt machen, und das wäre mit Pemetrexed, aber eben unter allen Masken, die wir gerade gehabt haben, auch mit indirekter Evidenz, dass Pemetrexed potenziell der stärkere Vergleichsarm in der Kontrolle wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe versucht, mit meiner Frage herauszufinden, auf welcher Datenbasis Sie Pemetrexed für den stärkeren Komparator an der Stelle halten. Ganz klar ist es mir noch nicht geworden, muss ich zugeben. Ich habe mehrfach gehört, dass Sie aus den vergleichenden All-Comers-Studien keine Unterlegenheit sehen, in denen aber kaum ALK-positive Patientinnen und Patienten waren. Die Frage ist, auf welcher Datenlage dann der Vorrang aus der Evidenz ableitbar ist. Aber das würde ich an der Stelle so stehenlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pitura.

Frau Pitura: Ich wollte das Gleiche fragen, nämlich nach dem Vorrang von Pemetrexed gegenüber Vinorelbin. Ich würde trotzdem nachfragen, ob Sie abgrenzen können, für welche Patienten Pemetrexed, das eben beim Osimertinib bei den EGFR-mutierten Patienten als in Einzelfällen geeignete Option bezeichnet wurde, eine überlegene Option gegenüber Vinorelbin ist? Sie sagten, das ist der Standard in der Systemtherapie und es ist äquieffektiv. Sie sind eingangs darauf eingegangen, dass eine höhere Wirksamkeit bei nicht plattenepithelialen Karzinomen vorliegt. Können Sie das speziell für das ALK-positive NSCLC abgrenzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Herr Professor Griesinger hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich denke, dass aufgrund der klinischen Daten, die wir von den Patienten mit ALK-positiven Tumoren in der Secondline-Therapie haben – – Damals gab es diesen Vergleich Pemetrexed versus Docetaxel, wobei eigentlich alle denken, Docetaxel wäre das überlegene. Docetaxel ist eines der Standardmedikamente der Zweitlinientherapie, das Pemetrexed eben viel besser. Wie gesagt, es gibt auch präklinische Überlegungen dazu.

Die zweite Gruppe, wo ich sagen würde, dass wir in der Regel Pemetrexed einsetzen würden, wären auf jeden Fall die ROS-translozierten Patienten. Ich weise darauf hin, dass auch bei den RET-translozierten Patienten – das sind alles Gruppen von einem Prozent oder so, die spielen bei All-Comers nur eine untergeordnete Rolle – alle Key Opinion Leaders oder alle, die eine gewisse Expertise in der Behandlung des Lungenkarzinoms haben, bei diesen drei Gruppen sicherlich Pemetrexed als den favorisierten Standard ansehen würden. Aber man muss ganz

klar sagen, wir haben keine prospektiv randomisierten Daten dafür. Das ist so. Wenn Sie so möchten, ist das Expertenkonsens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie haben gerade etwas in de Chat geschrieben. Können Sie das noch einmal erläutern? Danach Herr Wörmann. Herr Eberhardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur die beiden Publikationen nennen, die ich genannt habe, die Studie in der Secondline, auf die auch Frank Griesinger abgehoben hat, Pemetrexed versus Docetaxel, alles bei ALK-positiven Patienten. Wir reden hier von ALK-positiven Patienten, bei denen der Benefit ist. Das andere ist aus dem „Journal Thoracic Oncology“, was für uns von der IASLC auch ein Standard-Journal ist, von Ross Camidge, die Analyse der University of Colorado. Das waren die beiden Dinge. Das sind sehr gute Signale, die man einfach nicht ad acta legen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Pitura, wir müssen klar sagen, wir haben keine randomisierte Studie, in der ALK-positive Patienten in einer adjuvanten Situation randomisiert wurden – Pemetrexed versus Taxan versus Vinorelbin. Das war damals, als die alle gelaufen sind, nicht üblich, weil nicht klar war, dass das so einen Unterschied macht. Wenn Sie die Metaanalyse von Douillard sehen, dann wird nicht stratifiziert, und es war ALK-positiv nicht stratifiziert, weil es damals als solches nicht identifiziert und auch nicht getestet wurde.

Jetzt sehen wir, Herr Huber hat es deutlich gemacht, die beiden Kollegen auch, Pemetrexed ist in der metastasierten Situation wirksamer. Das war die Referenz auf PROFILE bei den ALK-Positiven. Deshalb sagen alle, wenn wir bei diesen Patienten im Moment adjuvant behandeln, dann nehmen wir das Wirksamste von diesen Präparaten, auch wenn wir dafür keine Phase-III-Daten haben, weil wir in der Adjuvanz auch nicht unterbehandeln wollen. Das ist unsere Evidenz dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Pitura.

Frau Pitura: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch eine Nachfrage zu Pemetrexed versus Vinorelbin, und zwar an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich führe das etwas aus, weil Sie in der Stellungnahme diese Analyse zur geänderten zVT nachgereicht haben, also nur gegen die Kombi Platin-Vinorelbin, ich glaube, nur Cisplatin, was sehr viel weniger sind. Können Sie vielleicht noch ein paar Worte zum Ausmaß des Effektes sagen? Natürlich sind die nicht randomisiert. Das ist mir klar. Die wurden vom Prüfarzt zugewiesen und nicht randomisiert, Vinorelbin und Pemetrexed. Können Sie etwas dazu sagen, ob sich der Effekt deutlich unterscheidet oder wie das aussieht? – Dann habe ich noch eine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Frau Dr. Holzer, bitte.

Frau Dr. Holzer (Roche Pharma): Das übernehme ich gerne. Wir sehen in den nachträglich eingereichten Analysen, dass diese Effekte, die wir in der ITT-Population sehen, weitestgehend bestätigen und für die Robustheit der Ergebnisse in der ITT-Population sprechen. Das betrifft sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit und die Lebensqualität. Der primäre Endpunkt, das rezidivfreie Überleben, ist weiterhin statistisch signifikant, weiterhin um 76 Prozent gesenkt. Das geht auch in der nachträglichen Analyse mit einer besseren Verträglichkeit im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses einher.

Weiterhin ist vielleicht erwähnenswert, dass die nachträglich eingereichten Analysen aus unserer Sicht eine schlechtere Verträglichkeit im Kontrollarm gegenüber der ITT-Population aufweisen und dass sich daraus schließen lässt, dass das mit den publizierten Daten in Bezug

auf die schlechtere Verträglichkeit von Vinorelbin gegenüber dem für ALK-positive Patienten präferierten Pemetrexed übereinstimmt. Auch in der Lebensqualität sehen wir keine negativen Effekte. Die Lebensqualität bleibt trotz wesentlich längerer Behandlungsdauer unter Alectinib erhalten, während wir unter der Chemotherapie erst einmal einen deutlichen Abfall sehen und die Kurven da erst nach Beendigung der Chemotherapie wieder ansteigen. Deshalb spricht aus unserer Sicht die Gesamtheit der vorgelegten Evidenz für einen patientenrelevanten Nutzen von Alectinib gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Vielleicht darf ich noch ergänzen: In der Studie wurden 19 Prozent der Patienten mit Vinorelbin behandelt, 80 Prozent der Patienten erhielten Pemetrexed, und darunter befanden sich alle in Deutschland in den Kontrollarmen eingeschlossenen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holzer. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie haben die Zahlen nicht genannt. Ich sage es nur, weil die Hazard Ratios den Stellungnehmern nicht vorliegen. Vielleicht können Sie da noch nachlegen.

Vielleicht kurz etwas dazu, warum ich frage: Das IQWiG hat sich mit der Erweiterungsregel im Arbeitspapier beschäftigt, und da sind bestimmte Voraussetzungen beschrieben, in denen das angewendet werden kann. Deshalb habe ich nach der Effektgröße und Effektrichtung usw. gefragt. Sie haben ausgeführt, dass diese ähnlich sind. Die Konfidenzintervalle sind natürlich weiter, sage ich mal, oder breiter in der kleineren Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holzer, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Holzer (Roche Pharma): Fürs DFS beträgt die Hazard-Ratio weiterhin 0,24. Das Konfidenzintervall beträgt 0,1 bis 0,58. Das wäre der primäre Endpunkt. Auch in Bezug auf die DFS-Raten sehen wir Vorteile. Weiterhin sehen wir Vorteile in der Art der Rezidive, also der Lokalisation. In Bezug auf die Verträglichkeit sehen wir zum Beispiel deutliche Vorteile von Alectinib, nicht nur bei unerwünschten Ereignissen von Grad 3, sondern darüber hinaus auch bei Grad 4 und den schweren unerwünschten Ereignissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holzer. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte noch kurz auf das eingehen, was Frau Müller gerade zur Erweiterungs- oder Anhebungsregel, wie die eigentlich heißt, gesagt hat. Unabhängig davon, ob die sinnvoll ist oder nicht, setzen wir voraus, dass die Vergleiche nach wie vor randomisiert sind. Das ist hier nicht der Fall, weil die Zuteilung nicht vor Randomisierung stattgefunden hat und sich deshalb keine Subgruppen nach Therapien bilden lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Danke. Also es geht nur beim randomisierten Vergleich nicht, wenn eine Auswahl getroffen wird, weil eigentlich keine Subgruppen ausgewertet werden dürften. Man kann keine Aussagen über Subgruppen – – Okay, es dürften eigentlich keine Subgruppen ausgewertet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Sommer hat sich gemeldet.

Frau Dr. Sommer (Roche Pharma): Zu diesem Punkt möchte ich gerne etwas sagen. Wir sprechen hier nicht von einem Fehler im Studiendesign, sondern von einer nachträglich geänderten zVT auf der Basis formaler Kriterien und nicht auf der Basis medizinischer Standards. In diesem speziellen Fall sind wir durchaus der Meinung, dass die nachträglichen Analysen ergänzend zu den im Dossier vorgelegten Analysen in die Bewertung einfließen sollten.

Um noch einmal zur Frage von Frau Müller von vorhin zurückzukommen: Wir haben uns die Chemotherapie-Komponenten bezüglich des primären Endpunkts angeschaut, also Patientinnen und Patienten, die mit Vinorelbin behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die mit Pemetrexed behandelt wurden. Auch hier können die Aussagen, die wir vorher gehört haben, bestätigt werden. Die DFS-Verläufe sind weitestgehend vergleichbar. Die Kurven liegen

fast übereinander. Das ist für uns ein Argument, weshalb der ganze Kontrollarm in dieser speziellen Situation herangezogen werden sollte.

Als Zweites möchte ich betonen, dass die Baseline-Charakteristika von den nachträglichen Analysen hinreichend vergleichbar sind, insbesondere bezüglich der vorab definierten Stratifikationsfaktoren. An diesem Punkt kann ich noch erwähnen, dass wir eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt haben, um den Kontrollarm mit Vinorelbin mit dem ganzen Kontrollarm vergleichbar zu machen. Die Propensity-Score-Analysen zeigen auch, dass wir die Effekte aus den Hauptanalysen – mit dem Dossier eingereicht – bestätigen können.

Drittens, und das ist für uns der wichtigste Punkt: Wir sprechen hier von einem enormen Effekt. Die Größe des Effekts – ich wiederhole die Worte: wir können die Augen davor nicht verschließen – sollte uns ermöglichen, die Evidenz hochzustufen und die Evidenz aus dem Hauptdossier in Kombination mit den nachträglichen Analysen in die Bewertung einfließen zu lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sommer. – Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Nein, ich habe nur mit dem Finger nach oben gezeigt, weil ich das mit den Propensity-Score-Analysen wichtig finde, was bestätigt, dass das ein hochwirksames Konzept ist, das man jetzt nicht einfach downreden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich bin schon seit vielen Jahren dabei, und wir haben es erst mit dem Osimertinib gesehen und jetzt mit dem Alectinib, das sind wirklich einfach starke Daten. Als die erstmalig in Deutschland publiziert wurden, haben alle gesagt, wir müssen sofort Kostenübernahmeanträge schreiben, damit wir dieses Medikament den Patienten zur Verfügung stellen können. Bei einem patientenrelevanten Endpunkt, nämlich ZNS-Freiheiten, das ist das große Problem beim ALK-positiven Tumor, mit einer Hazard-Ratio von 0,21, ist es unethisch, solchen Patienten das nicht zur Verfügung zu stellen.

Ich kann berichten, dass ich keine Krankenkasse kenne, die die Kostenübernahmeanträge nicht sofort durchgewunken hat. Da ist wirklich ein großer Druck. Obwohl wir noch keine OS-Daten haben, müssen wir sehen, das ist eine limitierte Therapie für zwei Jahre, weniger als drei Jahre für das Osimertinib, weniger als lebenslang für das Osimertinib im Rahmen des LAURA-Konzepts, das wir demnächst sicherlich hier auch diskutieren werden. Wenn bei diesem Verfahren herauskommen würde, dass ein wie auch immer gearteter Zusatznutzen nicht bestätigt werden kann, dann muss man, glaube ich, fragen, ob dieses System der Nutzenbewertung wirklich ein adäquates System ist. Das kann weder in Deutschland noch international niemand mehr verstehen. Das ist vielleicht zum Schluss, weil es sonst, glaube ich, keine weiteren Anmerkungen gibt, ein kleiner, vielleicht etwas emotionaler Beitrag von meiner Seite als jemand, der seit vielen Jahren Patienten mit Lungenkrebs sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Müller hat sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Ich wollte nur noch ein Wort zu dem sagen, was Sie eben gesagt haben, Herr Griesinger. Ich weiß nicht, ob wir hier der richtige Adressat sind. Es geht um die Off-Label-Problematik, und da gibt es gesetzliche Vorgaben. Es gibt Urteile, es gibt gesetzliche Vorgaben, und da ist der Adressat vielleicht in einer anderen Richtung zu suchen als hier bei uns.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte es nur einmal protokolliert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger hat es einfach so gesagt, und der Punkt ist, egal, wer der Adressat dieser Kritik ist, wir unterschreiben die Nutzenbewertung am Ende. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Frau Kellershohn die

Möglichkeit, aus ihrer Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie wollen das Fazit ziehen.

Frau Dr. Kellershohn (Roche Pharma): Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben lange und intensiv über die zVT und die Folgen für die Nutzenbewertung diskutiert. Wir hoffen, dass nun deutlich wurde, dass der Vergleichsarm der Studie ALINA optimal mit der Versorgungsrealität, wie sie sich ohne Alectinib darstellte, übereinstimmt. Hingegen ist heute Alectinib im Anwendungsgebiet nicht mehr wegzudenken. Das haben uns die anwesenden Ärzte eindrücklich bestätigt.

Wir haben ebenfalls die spezielle Therapiestrategie von Alectinib am Anfang angesprochen. Alectinib wird als Monotherapie ohne vorherige Chemotherapie angewendet. Wie eingangs dargelegt, kann hier nicht die Systematik angewendet werden, die für die anderen Therapiestrategien zutrifft, sondern aus unserer Sicht besteht das Anwendungsgebiet aus einer einzigen Population, bei der einzig der positive ALK-Status über die Therapie mit Alectinib entscheidet.

Im Zusammenhang mit der zVT haben wir aufgezeigt, dass für die Nutzenbewertung die ITT-Population aus dem vorgelegten Dossier relevant ist. Diese beantwortet die Fragestellungen der Nutzenbewertung auf der Basis einer zVT gemäß gültiger Therapiestandards. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme neue Analysen und Daten zur zVT-Population vorgelegt, um damit die kurzfristige zVT-Änderung aufzugreifen. Dies haben wir ebenfalls ausführlich diskutiert. Meine Kollegin, Frau Dr. Sommer, sprach eben unsere Propensity-Score-Analyse an, die auch die Validität dieser nachträglich vorgelegten Daten unterstützt. Letztlich zeigt die Gesamtevidenz das ausgezeichnete Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alectinib. Der robuste und beeindruckende Vorteil hinsichtlich einer Verhinderung von Rezidiven generell und insbesondere im ZNS sowie die Vorteile in den Endpunktkategorien Verträglichkeit und Lebensqualität sollten sich daher auch im Ausmaß des Zusatznutzens widerspiegeln. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kellershohn, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team für die Beantwortung der Fragen. Danke selbstverständlich an Herrn Huber, Herrn Eberhardt, Herrn Griesinger und Herrn Wörmann. Herr Wörmann hat sich schon abgemeldet, weil er in eine andere Arbeitsgruppe musste. Wir werden das selbstverständlich intensiv zu diskutieren haben und in unsere Bewertungen einbeziehen, was heute besprochen worden ist. Herzlichen Dank. Diese Anhörung ist geschlossen. Es war auch die letzte für heute. Ich unterbreche damit die Sitzung des Unterausschusses bis morgen früh. Danke schön und einen schönen Resttag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-089 Alectinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Alectinib

[zur adjuvanten Behandlung des ALK+ NSCLC]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
keine Beschlüsse

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib L01ED03. Alecensa	Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag: „ Alecensa as monotherapy is indicated as adjuvant treatment following complete tumour resection for adult patients with Stage IB (≥ 4 cm) – IIIA ALK-positive NSCLC.“ <u>Deutsche Übersetzung:</u> Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit Stadium IB (≥ 4 cm) - IIIA ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) Hinweis: Kriterien zur Stadieneinteilung gemäß 7. Version der UICC/AJCC
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 PlatiCept	Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig): Im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika oder zusätzlich zu einem entsprechenden chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie. Cisplatin mit Paclitaxel ist eine etablierte Kombinationschemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms.
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: - als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie
Antikörper	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2024-B-089 (Alectinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. April 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	36
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI/KI	Konfidenzintervall
CRS	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy
CrI	Kredibilitätsintervall
CSC	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy
DFS	Disease-free survival
EBMC	Evidence Based Medicine Committee
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Locally advanced
LRFS	Local-regional recurrence survival
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
PORT	Postoperative radiation therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit Stadium IB (≥ 4 cm) - IIIA ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 13.06.2023 durchgeführt, die folgende am 27.11.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2689 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vom März 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Wang Z et al., 2022 [11].

The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: An updated systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The present study reassessed the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) data to investigate whether PORT can improve survival in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

Methodik

Population:

- patients with NSCLC who underwent a complete resection

Intervention/Komparator

- PORT

Endpunkte:

- kein PORT

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Juli 2021 (PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Embase)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool (RCTs); Newcastle Ottawa scale (Kohortenstudien)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=13 RCTs (N=1318) / n=19 retrospektive Studien

Charakteristika der Population:

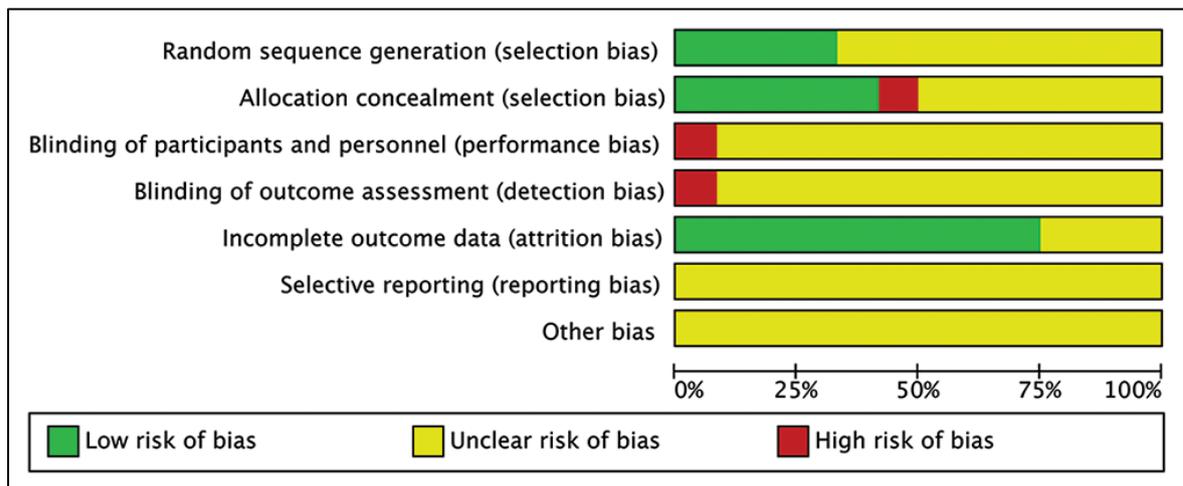
Table 1: Characteristics of the included studies

Author/year	Continent	No. of PORT/non-PORT	Study type	Pathology	Chemotherapy	Dose	NOS score
Weisenburger 1986 ^[18]	America	110/120	RCT	II-III	None	TD: 50 Gy	-
Debevec 1996 ^[19]	Europe	35/39	RCT	IIIA-pN2	None	TD: <50 Gy	-
Lafitte 1996 ^[20]	Europe	60/72	RCT	T2 N0 M0	None	-	-
Stephens 1996 ^[21]	Europe	154/154	RCT	T1-2 N1-2 M0	None	TD: <50 Gy	-
Mayer 1997 ^[22]	Oceania	83/72	RCT	T1-3 N0-2	None	-	-
Dautzenberg 1999 ^[23]	Europe	373/355	RCT	I-III	Unknown	TD: 60 Gy	-
Feng 2000 ^[24]	Asia	134/162	RCT	pN1-pN2	Unknown	TD: 60 Gy	-
Trodella 2002 ^[25]	Europe	46/52	RCT	I	Unknown	TD: 50.4 Gy	-
Perry 2007 ^[26]	America	19/18	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Shen 2013 ^[27]	Asia	66/69	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50.4 Gy	-
Sun 2017 ^[28]	Asia	51/50	RCT	IIIA-pN2	POCT	-	-
Hui 2018 ^[8]	Asia	184/180	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Pechoux 2020 ^[7]	France	249/252	RCT	pN2	Unknown	TD: 54 Gy	-
Matsuguma 2008 ^[29]	Asia	45/46	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Zou 2010 ^[30]	Asia	104/79	RS	III-pN2	POCT	MD: 50 Gy	7
Dai 2011 ^[31]	Asia	96/125	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 60 Gy	7
Wisnivesky 2012 ^[32]	America	810/597	RS	IIIA-pN2	POCT	-	7
Kim 2014 ^[33]	Asia	38/111	RS	pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Feng 2015 ^[34]	Asia	70/287	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Robinson 2015 ^[35]	Asia	1850/2633	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 54 Gy	6
Herskovic 2017 ^[36]	America	516/2175	RS	IIIA-pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Park 2017 ^[37]	Asia	155/85	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	7
Wang 2017 ^[38]	Asia	1198/2179	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Wei 2017 ^[39]	Asia	1244/2090	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Pang 2017 ^[40]	Asia	9040/5419	RS	IIIA-cN2	Unknown	-	7
Xu 2018 ^[41]	Asia	89/156	RS	pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	6
Kou 2018 ^[42]	Asia	1100/1100	RS	III-pN2	Unknown	-	7
Bao 2019 ^[43]	Asia	112/103	RS	ypN2	Neoadjuvant chemotherapy	-	7
Men 2019 ^[44]	Asia	341/1093	RS	pN2	Unknown	-	7
Wang 2019 ^[45]	Asia	32/87	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	7
Gao 2020 ^[46]	Asia	1568/1877	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	6
Mankuzhy 2020 ^[47]	America	4269/4779	RS	pN2	Not clearly stated	-	7

MD=median radiation dose, POCT=postoperative chemotherapy, RCT=randomized controlled trial, TD=total radiation dose. None, none of the patients received chemotherapy; unknown, chemotherapy was not reported in the literature, RS=Retrospective cohort study

Qualität der Studien:

- RCTs:



- Retrospektiven Studien → siehe Table 1

Studienergebnisse:

- OS and DFS

- OS data were obtained from 31 studies, and DFS data were extracted from 16 studies. PORT, in comparison with the non-PORT group, improved DFS in NSCLC patients (16 studies with 4111 patients; HR: 0.84, 95% CI: 0.75–0.93). But PORT did not reveal an evident difference in OS when compared with the non-PORT group (31 studies with 49,342 patients; HR: 0.94, 95% CI: 0.86–1.04). The random-effects model was used because the heterogeneity test result of OS was significant, while DFS revealed small heterogeneity when fixed-effect model was used
- **OS by chemotherapy**
 - 10 and five studies reported the efficacy of PORT in NSCLC patients who did not receive POCT and who received POCT, respectively. In patients who did not receive POCT, the combined HR was 1.03 and the 95% CI was 0.84–1.23, indicating no difference. A survival benefit was detected for PORT in patients who underwent POCT (HR: 0.89, 95% CI: 0.80–0.98), and the heterogeneity was moderate.
- **OS by pathology type**
 - PORT significantly promoted OS (HR: 0.89, 95% CI: 0.83–0.96) in patients with pathologic lymph node stage of pN2 (22 studies with 32,719 patients). The remaining studies on patients with other pathologic types (nine studies with 16,623 patients) showed a significant heterogeneity. The pooled HR was 1.10, and the 95% CI was 0.92–1.31.
- **OS by study type**
 - 19 retrospective studies that included 46,682 patients and 12 RCTs that included 2660 patients were used to explore the efficacy of PORT in NSCLC patients. No significant difference was observed in both RCTs and retrospective studies. The pooled HR for OS in retrospective cohort studies was 0.9 (95% CI: 0.80–1.01). The combined HR for RCT studies was 1.07, and the 95% CI was 0.91–1.25

Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

Kommentare zum Review

- Vielzahl an Studien aus Asien
- Gepoolte Effektschätzer unter Einschluss nicht-randomisierter Studien zeigen gleichgerichtete Ergebnisse für OS wie die Effektschätzer für RCT
- Aussagen für OS-Vorteil nach Pathologietyp schwierig, da keine Auswertung nach Studientyp vorliegt.

Lei T et al., 2021 [2].

Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Meta-analysis to reassess the data of PORT in stage III-N2 NSCLC patients, to figure out whether these patients can benefit from PORT.

Methodik

Population:

- completely resected III-N2 NSCLC patients

Intervention/Komparator

- postoperative radiotherapy ((neo-) adjuvant chemotherapy was allowed)

Endpunkte:

- overall survival (OS) or disease-free survival (DFS) or local-regional recurrence survival (LRFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, PubMed, and the Cochrane Library published studies before November 6, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=7 RCTs (N=1318)

Charakteristika der Population:

- All trials included participants with completely resected tumours for which the disease stage was no greater than **IIIB(N2)** according to the **8th edition** of the AJCC/TNM staging system.

Author	Recruitment	Phase of trials	Median age	N	RT technique	Chemotherapy Regimen	Primary end-point	DFS	OS	LRFS
								HR	HR	HR
Debevec et al. (13)	1988 to 1992	NA	59 (35–80)	35	Linac	without chemotherapy	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	NA	
Stephens et al. (14)	July 1986 to October 1993	NA	62	52	megavoltage x-ray /Cobalt	without chemotherapy	NA	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.55 (0.29–1.05), P = 0.07	
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	19	NA	sequential chemoradiotherapy	NA	0.95 (0.40–2.28), P = 0.91	NA	
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	NA	66	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	OS and DFS	0.67 (0.45–0.98), P = 0.041	0.69 (0.457–1.044), P = 0.073	HR = 0.48(0.28–0.83), P = 0.009
Sun et al. (17)	June 2009 to September 2014	Phase II	60 (38–78)	51	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	DFS	0.94 (0.58–1.52), P = 0.400	1.33 (0.71–2.49), P = 0.38	0.75 (0.36–1.58), NA
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	184	3D-CRT/sIMRT	sequential chemoradiotherapy	DFS	0.85 (0.65–1.10), 1-sided P = 0.10	1.01 (0.68–1.51), P = 0.94	0.71 (0.51–0.97), P = 0.03
Le Pechoux et al. (19)	August 2007 to July 2018	phase III	61 (36–85)	252	3D-CRT	prior (neo)-adjuvant CT	DFS	0.85 (0.67–1.07), P = 0.16	NA	NA
				249	–	–	–	–	–	

NA, not available.

TABLE 2 | The detail of radiotherapy and chemotherapy of included studies.

Trial	Radiotherapy dose				Prescription Technique	Clinical target volume	Chemotherapy
	Total dose (Gy)	Fractions	Durations (weeks)	Gy/day			
Debevec et al. (13)	30	10 or 12	2	2.5 or 3.0	Linac	ipsilateral hilum and mediastinum	No chemotherapy
Stephens et al. (14)	40	15	3	2.7	megavoltage X-ray and Cobalt	NA	No chemotherapy
Perry et al. (15)	50	25	5	2.0	NA	the mediastinum, supraclavicular fossae, and ipsilateral hilum	Paclitaxel and carboplatin
Shen et al. (16)	50.4	28	6	1.8	3DCRT with linac	ipsilateral mediastinum, hilum and subcarinal lymph node area	paclitaxel and cisplatin
JongMu Sun et al. (17)	50	25	5	2.0	3DCRT with linac	mediastinal lymphatic stations and the immediately adjacent lymph node stations	Adjuvant paclitaxel and carboplatin
Hui et al. (18)	50	25	6	2.0	3D-CRT/sIMRT	Ipsilateral hilum, subcarinal region and ipsilateral mediastinum	platinum based chemotherapy
Le Pechoux et al. (19)	54	27–30	6	1.8–2.0	3D-CRT	NA	prior (neo)-adjuvant CT was allowed

NA, not available.

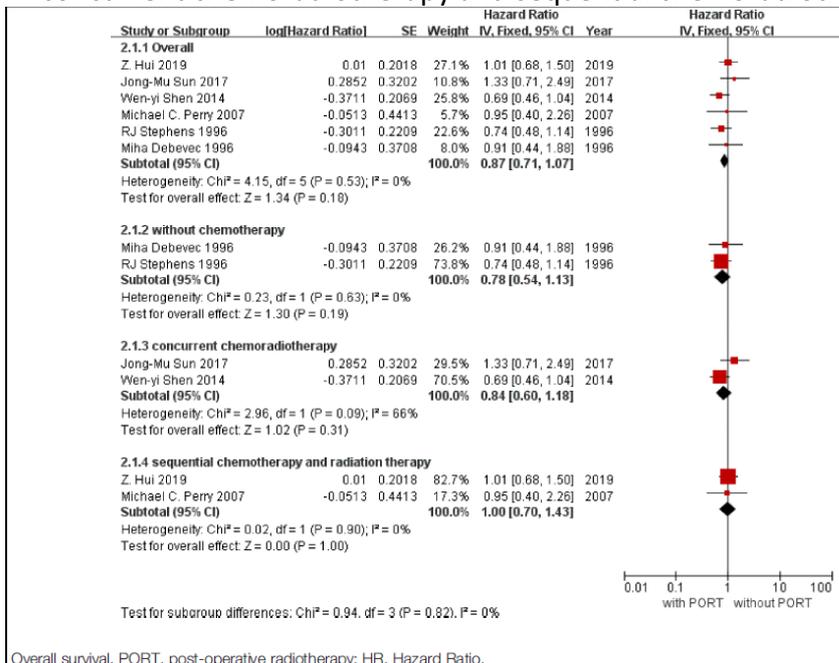
Qualität der Studien:

FIGURE 2 | Risk of Bias assessment of included studies

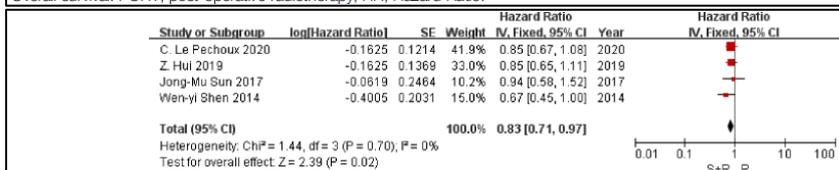
Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C. Le Penoux 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Jong-Mu Sun 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Michael C. Perry 2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Miha Debevec 1996	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
RJ Stephens 1996	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wen-yi Shen 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Z. Hui 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Studienergebnisse:

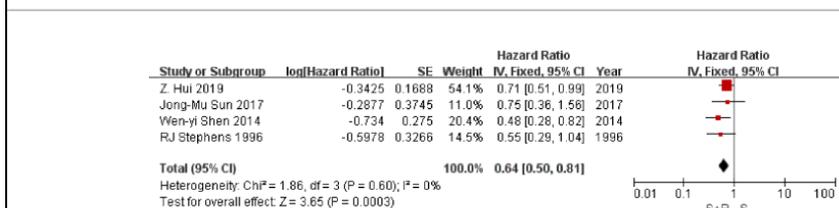
- Analyses show no benefit of PORT on OS (HR, 0.87; 95% CI, 0.71 to 1.07; p = 0.18)
- Significantly different effect of PORT on DFS (HR, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97; p = 0.02) and LRFs (HR, 0.64; 95% CI, 0.50 to 0.81; p = 0.0003).
- There is not enough evidence of a difference in the effect on survival by the utility of chemotherapy along with PORT though subgroup analysis of no chemotherapy group, concurrent chemoradiotherapy and sequential chemoradiotherapy group.



Overall survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.



Disease Free Survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.



Local-regional recurrence-free survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

Pang L-L et al., 2022 [6].

Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung

Fragestellung

Hence, we conducted this systematic review and network meta-analysis (NMA) aiming to compare the efficacy and safety of different platinum adjuvant chemotherapy regimens.

Methodik

Population:

- Patients with completely **resected NSCLC (squamous and non-squamous) at stage IB–IIIA**

Intervention/ Komparator:

- postoperative platinum chemotherapy regimen with observation-controlled group or those concerning two platinum chemotherapy regimens head-to-head comparison; given that vinorelbine, etoposide, pemetrexed, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vindesine are currently commonly used in the routine clinical practice, the counterpart of the platinum doublet including these above-mentioned drugs were considered eligible; and a platinum triplet must be a platinum doublet combined with anti-angiogenesis drug

Endpunkte:

- relapse-free survival (RFS), OS, 2-year, 3-year, 5-year RFS rate and OS

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis März 2021 (PubMed, EMBASE, and The Cochrane Library, Web of Science and Scopus)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 20 RCTs (N=5483)

Charakteristika der Population:

- 11 RCTs compared the postoperative platinum chemotherapy regimen with the observation-controlled group
- 9 RCTs comparing two platinum chemotherapy regimens head-to-head.

Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
ANITA ³⁷	2006	Multicentre	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	840 (407 vs 433)	76	III	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-III	59 (32-75) vs 59 (18-75)	85% vs 87%
Big-lung-trial ³⁸	2003	UK	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	66 (37 vs 29)	58.8	-	Not mandatory	NSCLC; stage I-III	/	/
CALGB 9633 ¹⁰	2004	North Carolina	Carboplatin (AUC-6) + paclitaxel 200mg/m ² vs observation	344 (173 vs 171)	74	III	Not mentioned	NSCLC; T2 with pathologically negative lymph nodes	61 (34-78) vs 62 (40-81) (range)	65% vs 63%
CSL0201 ³⁸	2016	China	Carboplatin + docetaxel vs observation	82 (43 vs 39)	132	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-III	/	/
NATCH ³⁹	2010	Multi Centre	Carboplatin (AUC-6.0) + paclitaxel 200mg/m ² vs observation	423 (211 vs 212)	51	III	Postoperative radiotherapy was allowed in patients with pathologic N2 disease.	NSCLC; stage IA with tumour size more than 2cm, IB, II or T3N1	64 (33-81) vs 64 (36-89) (range)	86% vs 88%
Barlesi et al ⁴¹	2015	France	Cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250 mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75 mg/m ²	136 (67 vs 69)	20.2	-	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-III	57 (44-74) vs 57 (36-71)	75% vs 74%
HOT0703 ²²	2020	Japan	Cisplatin 40 mg/m ² + gemcitabine 1000 mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + gemcitabine 1000 mg/m ²	102 (51 vs 51)	69.6	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB-III	63 (40-72) vs 64 (36-74) (range)	67% vs 63%
IALT ³²	2004	France	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	500 (248 vs 262)	49.2	-	Not allowed.	NSCLC; stage I, II or III	/	/
JBR10 ³⁵	2005;2010	North American	Cisplatin + vinorelbine vs observation	482 (240 vs 242)	111.6	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB (T2N0) or II (T1-2N1)	61 (35-82) vs 60.5 (34-78)	64% vs 66%
JCOG9304 ²³	2003	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3mg/m ² vs observation	159 (59 vs 60)	-	-	Not mentioned	NSCLC;N2	62 (41-75) vs 62 (43-74)	68% vs 62%
Jing Wang et al ²⁹	2012	China	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	451 (225 vs 226)	46	-	Not mentioned	NSCLC; stage I, II and IIIA	55 (38-83) vs 58 (38-82)	71% vs 75%
JIPANG ²⁴	2020	Japan	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² vs cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25mg/m ²	804 (402 vs 402)	45.2	III	Not allowed	Non-squamous NSCLC; N2 stage II or IIIA	65 (58-69) vs 64 (57-67)	80% vs 58%
Roselli et al ⁴⁴	2006	Italy	Cisplatin 100 mg/m ² + etoposide 120mg/m ² vs observation	140 (70 vs 70)	40.31	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB disease (pT2N0)	64.7±9.9 vs 62.9±9.2	91% vs 76%
JLCSSG ²⁵	1993	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3mg/m ² vs observation	181 (90 vs 91)	31.2	-	Not mentioned	NSCLC; stage III	56.3±9.1 vs 58.9±8.4	77%S, 87%
Chen et al ⁴¹	2015	China	Cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250mg/m ²	92 (45 vs 47)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage II-III	55 (32-67) vs 56 (31-67) (range)	84% vs 87%
Schmid-Bindert et al ⁴⁶	2015	Germany, France, and Spain	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + pemetrexed 500mg/m ²	112 (63 vs 59)	-	II	Not-mentioned	NSCLC; stage IB, IIA or IIB	61 (44-75) vs 59 (43-69)	78% vs 70%
TORG0503 ²⁶	2019	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + docetaxel 60mg/m ² vs carboplatin AUC-6+Paclitaxel 200mg/m ²	111 (58 vs 53)	-	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB, II and IIIA	63 (33-70) vs 59 (34-70)	60% vs 66%

Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
TREAT ³³	2015	German	Cisplatin 50 mg/m ² + vinorelbine 25mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ²	132 (67 vs 65)	36m	II	Not allowed	NSCLC; stages IB, IIA, IIB,	58 (40-73) vs 60 (38-74)	72% vs 77%
Yanzhuo Yang et al ²⁰	2012	China	Carboplatin (AUC=5-6) + docetaxel 75mg/m ² + endostar 15 mg vs carboplatin+docetaxel	76 (38 vs 38)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-III	55.6 (36-74) vs 60.2 (45-77)	31% vs 27%
Chen et al ²⁷	2017	China	Cisplatin 75 mg/m ² + vinorelbine 25mg/m ² + endostar 7.5 mg/m ² vs cisplatin+vinorelbine	250 (125 vs 125)	60	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB to IIIA	58 (33-75) vs 55.5 (37-71)	66% vs 67%

AUC, area under the curve; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status.

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANITA	+	+	+	+	+	+	?
Big-lung-trial	+	+	+	+	+	+	?
CALGB9633	+	+	+	+	+	+	?
CSL0201	+	+	+	+	+	+	?
Enriquez-Felip 2010	+	+	+	+	+	+	?
Fabrice-Barlesi 2015	+	+	+	+	+	+	?
Geraht-Schmid-Binder 2015	+	+	+	+	+	+	?
HOT0703	+	+	+	+	+	+	?
IALT	+	+	+	+	+	+	?
JBR-10	+	+	+	+	+	+	?
JCOG9304	+	+	+	+	+	+	?
Jing-Wang	+	+	+	+	+	+	?
JIPANG	+	+	+	+	+	+	?
Mario-Roselli 2006	+	+	+	+	+	+	?
Mitsu-Ohta 1993	+	+	+	+	+	+	?
Qiuqiang-chen 2015	+	+	+	+	+	+	?
TORG0503	+	+	+	+	+	+	?
TREAT	+	+	+	+	+	+	?
Yanzhuo-Yang 2012	+	+	+	+	+	+	?
Zhiwei-Chen 2017	+	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

- The chemotherapy group had a significant RFS and OS advantage compared with the observation group (HR 0.67; 95% CI 0.56 to 0.81, p<0.0001; HR 0.80; 95% CI, 0.73 to 0.88, p<0.0001, respectively).

- Compared with the observation arm, only the 'cisplatin_vinorelbine' regimen had a significant RFS and OS advantage (HR 0.63; 95% CI 0.43 to 0.87; HR 0.74; 95% CI 0.63 to 0.87, respectively) while the remaining chemotherapy regimens had no significant difference of efficacy compared with the observation group.
- In terms of the safety of adjuvant chemotherapy, the incidence of haematological toxicities and nausea/vomiting was not significantly higher in the 'cisplatin_vinorelbine' arm than in other chemotherapy group.

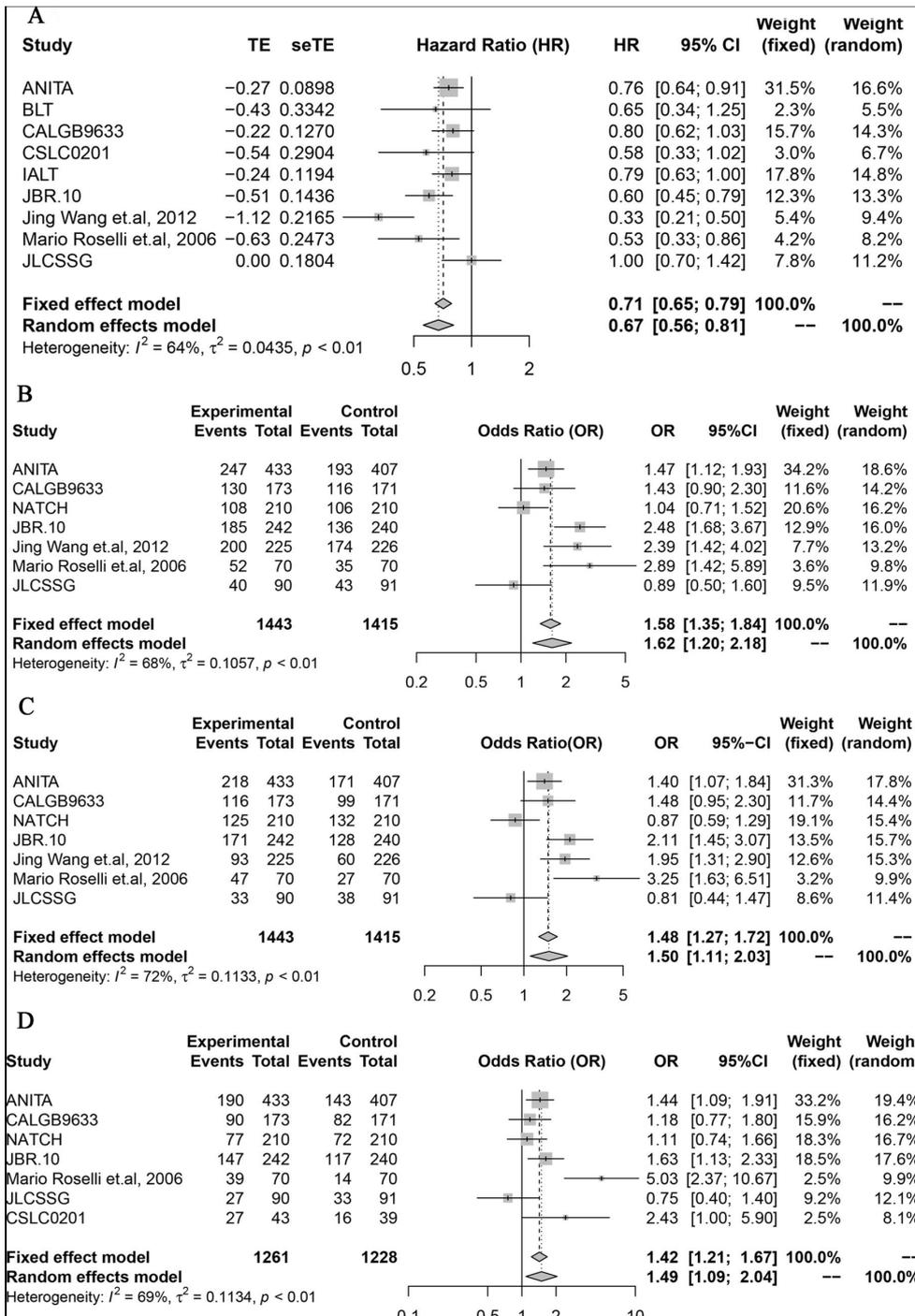


Figure 2 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the RFS compared with the observation group. (B) A 2-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (C) A 3-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (D) A 5-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. RFS, relapse-free survival.

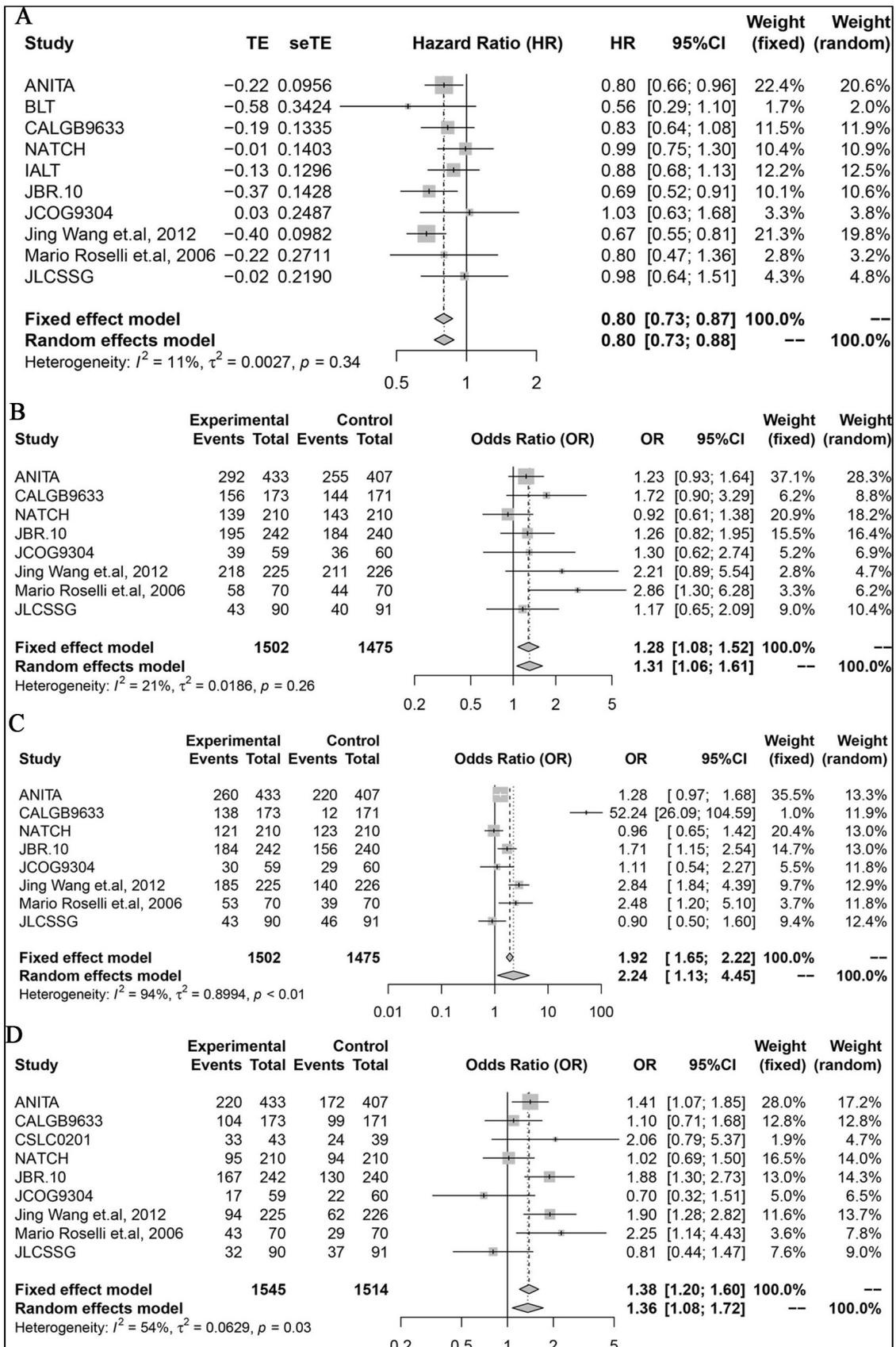


Figure 4 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the OS compared with the observation group. (B) A 2-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (C) A 3-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (D) A 5-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. OS, overall survival.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study summarised the adjuvant cytotoxicity chemotherapy regimens for patients with early-stage resected NSCLC. Research on adjuvant cytotoxicity chemotherapy might be an out-of-date topic but numerous NSCLC patients could obtain benefit from the optimal cytotoxicity chemotherapy regimen. 'Cisplatin_vinorelbine' had a significant survival advantage with a relatively good safety profile in the adjuvant setting while the 'cisplatin_pemetrexed' arm was not superior to the other therapeutic methods in improving survival.

Wang L et al., 2023 [10].

Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

An updated meta-analysis was conducted in this study to investigate the efficacy of PORT and prognosis in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 NSCLC.

Methodik

Population:

- patients aged ≥ 18 years with completely resected and pathologically confirmed stage N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- PORT in the study group and nonPORT in the control group, regardless of whether postoperative adjuvant chemotherapy was combined in both groups

Endpunkte:

- OS, DFS, LRFS, or distant metastasis-free survival (DMFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were searched up to 2 March 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / NOS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 studies (6340 patients)

Charakteristika der Population/Studien:

- participants were predominantly males, multiple or multisite lymph node metastases were common, and the radiotherapy dose range was 30–66 Gy and 1.8–3.0 Gy/d.

Qualität der Studien:

- most studies were considered at low risk of bias, four studies were unclear on the risk of allocation concealment, one study was unclear on the risk of blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessors, and four studies were unclear on the risk of selective outcome reporting. For non-RCT studies, the NOS quality scores ranged from 7 to 9, and all studies were rated as of 'high quality'.

Studienergebnisse:

- The PORT significantly increased OS [hazard ratio (HR) = 0.77, 95% CI: 0.71–0.84, $p < 0.001$], LRFS (HR = 0.63, 95% CI: 0.52–0.76, $p < 0.001$), and DFS (HR = 0.72, 95% CI: 0.63–0.82, $p < 0.001$) while it showed no significant difference in improving DMFS (HR = 0.86, 95% CI: 0.71–1.05, $p = 0.14$).
- Subgroup analyses
 - significantly improved OS in patients was observed in the retrospective study group (HR = 0.75, 95% CI: 0.69–0.82, $p < 0.05$) compared with the RCT study group (HR = 0.87, 95% CI: 0.71–1.07, $p > 0.05$)
 - Compared with the subgroup without adjuvant chemotherapy, significantly improved OS in patients was observed in the sequential postoperative chemoradiotherapy group (HR = 0.79, 95% CI: 0.70–0.90, $p < 0.05$) and postoperative concurrent chemoradiotherapy group (HR = 0.73, 95% CI: 0.60–0.90, $p < 0.05$) or a subgroup with both sequential and concurrent chemoradiotherapy (HR = 0.75, 95% CI: 0.62–0.90, $p < 0.05$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this study suggest that PORT may provide better local recurrence control and survival benefit in the postoperative treatment of patients with completely resected stage N2 NSCLC, and may be included in the postoperative treatment options. Nevertheless, this conclusion needs to be further confirmed by more prospective studies based on modern precision radiotherapy techniques in the future, and longterm survival needs to be observed in future follow-ups.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [3,4].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentiertere Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Zu den unter Kapitel 3 aufgeführten Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sondern dies erst im Rahmen der Aktualisierung zur Version 4 (2024) erfolgt, werden die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert.
- Für zusätzlich berücksichtigte Arzneimittelstudien zu den Therapieempfehlungen in den Stadien SCLC und NSCLC wurde auf die Recherchen und Bewertungen zurückgegriffen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zur Verfügung standen (siehe Kapitel 11.1). Die Bewertungen erfolgten hier auf der Grundlage der GRADE-Systematik (siehe <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/> bzw. auch <https://www.ebm-netzwerk.de/de/serviceressourcen/ebm-glossar>) durch das OL-Office (Gregor Wenzel und Halina Kirsch). Diese Bewertung ist in den entsprechenden Evidenztabellen abgebildet.

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/O), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

8.3 Stadium I/II

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendisektion soll Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden, wenn keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.	
Level of Evidence 1a	[660] , [661] , [662] , [663] , [664]	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence	[665] , [666] , [667]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[668] , [663] , [664] , [660]	
	Starker Konsens	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Konsens	

8.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium II (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I und II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[690] , [680] , [691] , [692] , [693] , [694] , [695] , [696]	
	Starker Konsens	

8.3.6 Flowchart Stadium I/II

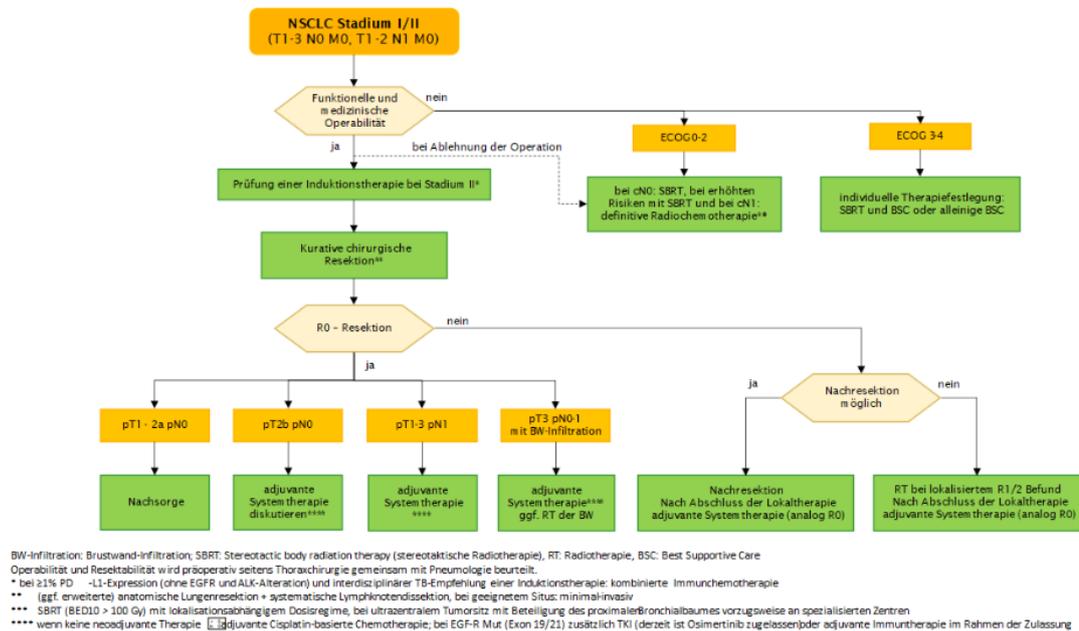


Abbildung 12: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[778], [779], [780], [781], [782], [689], [783], [663], [708], [677], [680], [681], [666], [784]	
	Starker Konsens	
8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
Level of Evidence 1b	[703], [781], [782], [788], [789], [790], [791], [792], [793], [794], [795], [796], [797], [798], [799], [800], [801], [677], [680], [681], [666], [688], [802], [768], [803], [784]	
	Starker Konsens	

8.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	
	Starker Konsens	
8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Starker Konsens	
8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	
8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	

8.50	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 2a	[703] , [821] , [822] , [823] , [824] , [825] , [826] , [827] , [828] , [829] , [614] , [352] , [619] , [693] , [807] , [830]	
	Starker Konsens	
8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Level of Evidence 1a	[832] , [833] , [834] , [835] , [836] , [837] , [838]	
	Starker Konsens	

8.5.3 Stadium IIIA3 nach Robinson-Einteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte

8.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.	
Level of Evidence 1a	[841] , [842] , [780] , [843] , [844] , [845] , [846] , [847] , [848] , [695] , [795] , [804] , [827] , [849] , [850] , [851] , [852] , [853] , [854] , [855] , [856] , [857] , [858] , [358] , [768] , [830] , [859] , [860]	
	Konsens	

8.53	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Wird bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA3 im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[703] , [795] , [804] , [862] , [863] , [864] , [865]	
	Konsens	

8.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA3 und $\geq 1\%$ PD-L1-Expression kann im Rahmen einer Induktion eine kombinierte Immunchemotherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[655] , [656]	
	Starker Konsens	

8.55	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion eines NSCLC im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	
Level of Evidence 2b	[804] , [868] , [869] , [870] , [871] , [836] , [833] , [872] , [873] , [874] , [875] , [876] , [877] , [822] , [709] , [878] , [879]	
	Starker Konsens	

8.5.4 Stadium IIIA beim NSCLC ohne N2 (T4N0 und T4N1) – Multimodale Therapiekonzepte

8.56	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
EK	In den Subgruppen NSCLC T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.52 und 8.53) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

8.58	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Für selektierte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist.	
Level of Evidence 1b	[726] , [897] , [699] , [898] , [847] , [848] , [892] , [796] , [893] , [854] , [899] , [703] , [900] , [804] , [768] , [901] , [902] , [822]	
	Starker Konsens	

8.59	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIB, nur T3N2, und $\geq 1\%$ PD-L1-Expression kann im Rahmen einer Induktion eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[655] , [656]	
	Starker Konsens	

8.5.7 Algorithmen Stadium III

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

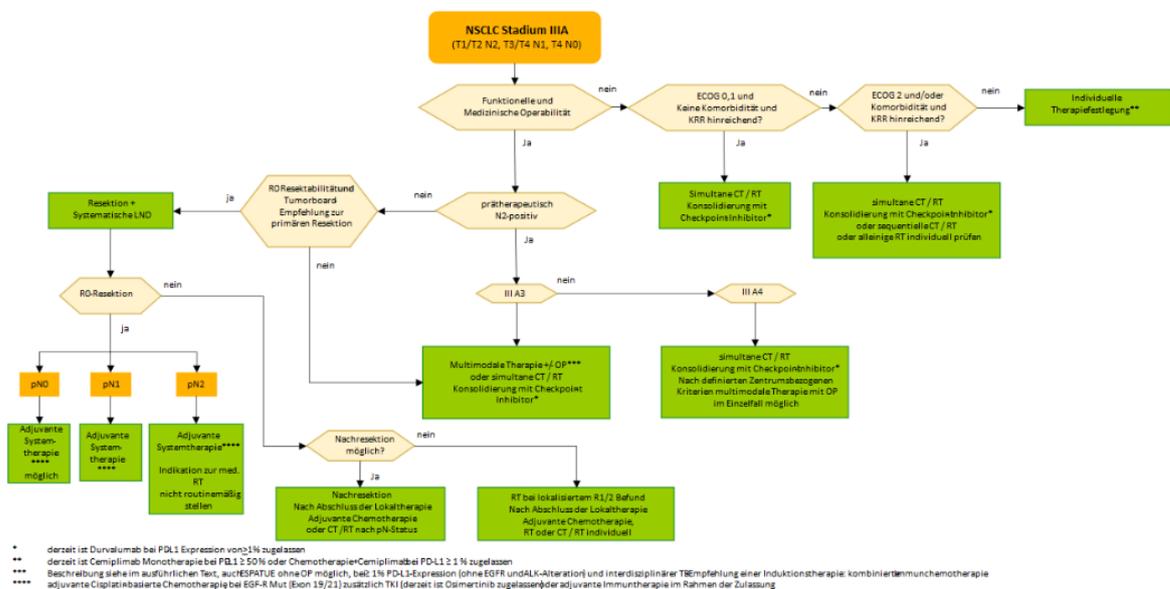


Abbildung 14: Flowchart NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

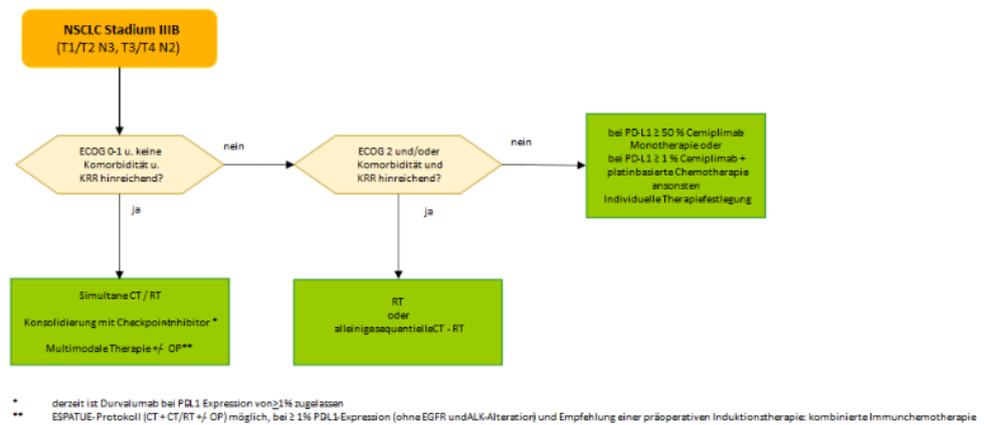


Abbildung 15: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

Algorithmus IIIC prätherapeutisch

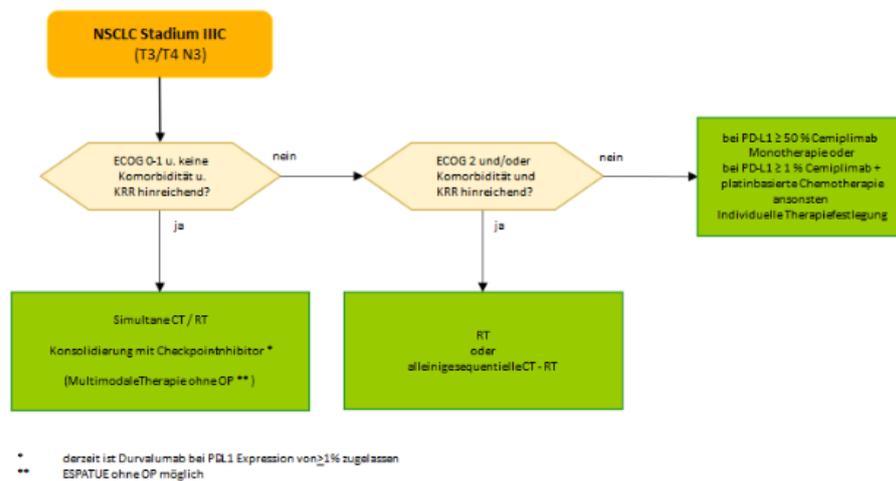


Abbildung 16: Flowchart NSCLC Stadium IIIC

Singh N et al., 2023 [9].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium und Patientenvertretung dargelegt;
- Interessenkonflikte und Angaben zur Finanzierung dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren:
- “[...] reviewed and approved by the Expert Panel and the ASCO Evidence Based Medicine Committee (EBMC)”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeitsdauer jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

Recherche/Suchzeitraum:

- Original LL → **Daly ME et al., 2022 [1]**: PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021) of SRs and phase II and III randomized clinical trials (RCTs)
- Update: Three randomized control trials (RCTs) were published in 2022 prompted this amendment to the 2021 guideline.

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- **Strength of recommendations:** The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Adjuvant therapy.

- Recommendation 4.1. Patients with resected stage III NSCLC who did not receive neoadjuvant systemic therapy should be offered adjuvant platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.2. Patients with resected stage III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation may be offered adjuvant osimertinib after platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.3. For patients with completely resected NSCLC with mediastinal N2 involvement without extracapsular extension who have received neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy, postoperative radiation therapy should not be routinely offered (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).
- Recommendations from Update: For recommendations regarding the use of adjuvant atezolizumab after complete resection of stage IB-III A NSCLC, please refer to the IMPOWER-010 trial discussed in the rapid update on guidelines for adjuvant treatment after complete resection of stage I-III NSCLC.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [5].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
 - Health Technology Assessment Database – HTA
 - EMBASE (Ovid)
 - MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

Update-Kennzeichnung:

These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019]. Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.7.2 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]
- 1.7.3 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]

- 1.7.4 Consider postoperative chemotherapy for people with good performance status (WHO 0 or 1) and T2b–4, N0, M0 NSCLC with tumours greater than 4 cm in diameter. [2011]
- 1.7.5 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.7 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.8 Treat Pancoast tumours in the same way as other types of NSCLC. Offer multimodality therapy according to resectability, stage of the tumour and performance status of the person. [2011]
- 1.7.10 Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that:
 - chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival
 - chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. [2019]
- 1.7.11 For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy. [2019]
- 1.7.12 Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components. [2019]
- 1.7.13 Centres performing lung resections for lung cancer should validate their data for the Royal College of Physicians Lung Cancer Clinical Outcomes publication and the National Lung Cancer Audit. [2019]

Passiglia F et al., 2020 [7].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenvertretung nicht angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht erwähnt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über die Hintergrundinformationen dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angabe zu Gültigkeit bzw. Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.

LoE/GoR

- GRADE
- The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.
- The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):
 - Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
 - Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
 - Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Early and Locally Advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with resectable NSCLC and abnormal mediastinal lymph-nodes at CT/PET scan, invasive sampling by endosonography should be considered as treatment of choice (compared to mediastinoscopy).	Conditional for
Moderate	For patients with stage I NSCLC, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) should be considered as treatment of choice	Conditional for
High	For patients with surgically resected, stage I-III NSCLC, cisplatin-doublets adjuvant chemotherapy should be considered as a treatment of choice	Strong for
High	For patients with surgically resected, stage I-II NSCLC, post-operative radiotherapy must not be considered as a treatment option	Strong against
High	For patients with unresectable stage III NSCLC and ECOG-PS 0-1, definitive concurrent chemoradiation should be considered as treatment of choice	Strong for
High	For patients with unresectable stage III NSCLC, a cisplatin-based combination regimen should be considered as treatment of choice in association to definitive radiotherapy	Strong for
Low	For patients with unresectable stage III NSCLC, with partial response or stable disease (RECIST v1.1) after definitive chemoradiation, and tumor PD-L1 $\geq 1\%$, consolidation treatment with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice	Strong for

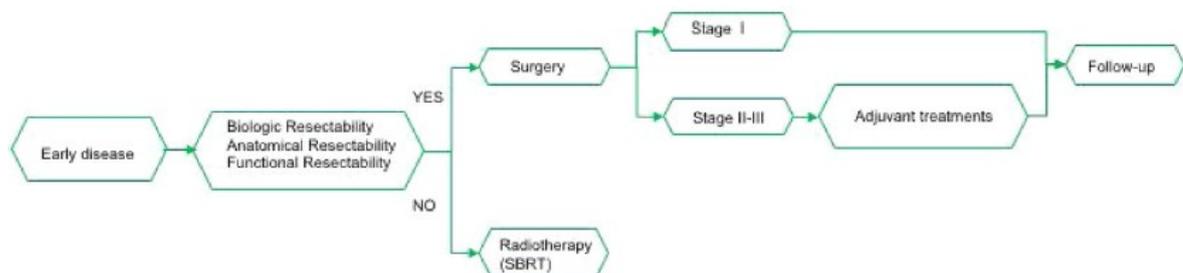


Fig. 2. Treatment of Early Stage NSCLC.

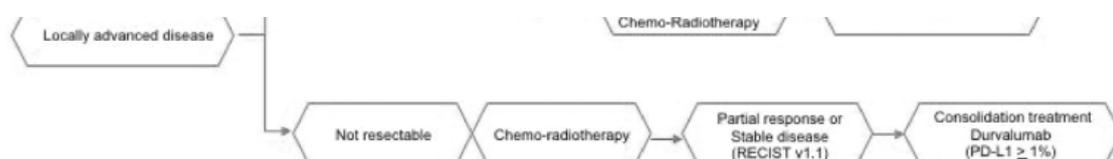


Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

Hintergrund

5. Treatment of early disease

5.3. Adjuvant treatments

Post-operative platinum-based chemotherapy is recommended for all patients with stage II and III surgically resected disease, with performance status (ECOG PS) of 0–1 and without significant comorbidities (Table 1). Two meta-analysis demonstrated that post-operative platinum-based chemotherapy led to more than 10 % reduction in the risk of death, resulting in about 5 % absolute 5-years OS and diseasefree survival (DFS) improvement. Incidence of severe toxicities was about 65 %, with grade 3–4 neutropenia reported in 37 % of cases (Pignon et al., 2008; Burdett et al., 2015). Although the optimal interval between surgery and adjuvant treatment, emerging from randomized studies, is actually considered 6–8 weeks, a recent analysis of the National Cancer Database showed a comparable outcome in patients treated after a longer interval (Salazar et al., 2017). Data coming from the LACE meta-analysis suggested that adjuvant chemotherapy efficacy and tolerability are the same in the small subgroup of >70 years old patients, while prospective data on patients > 75 years old are lacking (Pignon et al., 2008). The majority of studies investigating carboplatin-based adjuvant regimens failed to show any survival benefit (Strauss et al., 2008; Ou et al., 2010; Felip et al., 2010), while direct comparison with cisplatin-doublets are currently lacking. Based on the results of the JBR.10 and ANITA trials (Douillard et al., 2006; Butts et al., 2010), cisplatin-vinorelbine is currently considered as the best regimen for adjuvant setting. Third generation agents, with at least comparable efficacy, such as gemcitabine, may be considered as an alternative valid option. Even if platinum-pemetrexed showed equal efficacy and better tolerability profile in phase II-III studies (Kreuter et al., 2016; Kenmotsu et al., 2019), it is not currently reimbursed and recommended as adjuvant therapy in Italy. In the decision process for adjuvant chemotherapy, several factors, including, age, pre- and post-operative morbidities, should be considered and discussed within a multidisciplinary team (Fig. 2). Several studies investigated the role of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in the adjuvant setting showing conflicting results, with a potential benefit likely limited to EGFR-mutated NSCLC (Kelly et al., 2015; Goss et al., 2013; Yue et al., 2018; Zhong et al., 2018; Li et al., 2014). The high heterogeneity of included populations, comparator arms, and treatment regimens, among these studies, along with the absence of OS data, do not allow to draw any definitive conclusion about the efficacy of these agents. Waiting for the ongoing prospective randomized trials investigating the efficacy of third-generation TKIs in biomarker-selected NSCLC patients, the use of EGFR-TKIs is not currently recommended in the adjuvant setting. Several studies and meta-analyses clearly demonstrated that postoperative radiotherapy (PORT) in patients with stage I-II NSCLC, is associated with higher risk of death [HR 1.18 (95 % CI 1.07–1.31)], disease recurrence [HR 1.10 (IC 95 % 0.99–1.21)], and local recurrence [HR 1.12 (IC 95 % 1.01–1.24)], with absolute 5 % decrease in survival rate at 2 years (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998; Burdett et al., 2016). Therefore, it cannot be recommended as part of adjuvant strategies (Table 1).

Referenzen

- Burdett, S., Pignon, J.P., Tierney, J., et al., 2015. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 CD011430
- Burdett, S., Rydzewska, L., Tierney, J., et al., 2016. Postoperative radiotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 CD002142. Review. Oct 11.
- Butts, C.A., Ding, K., Seymour, L., et al., 2010. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II nonsmall- cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J. Clin. Oncol.* 28 (1), 29–34.
- Douillard, J.Y., Rosell, R., De Lena, M., et al., 2006. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 7 (9), 719–727.

- Felip, E., Rosell, R., Maestre, J.A., et al., 2010. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage nonsmall-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28 (July 19), 3138–3145.
- Goss, G.D., O’Callaghan, C., Lorimer, I., et al., 2013. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J. Clin. Oncol.* 31 (27), 3320–3326. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1816>. Sep 20.
- Kelly, K., Altorki, N.K., Eberhardt, W.E., et al., 2015. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 33 (34), 4007–4014. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8918>. Dec 1.
- Kenmotsu, H., Yamamoto, N., Yamanaka, T., et al., 2019. 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. *J. Clin. Oncol.* 37 (15_suppl), 8501. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501. May 20
- Kreuter, M., Vansteenkiste, J., Fischer, J.R., et al., 2016. Three-year follow-up of a randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine (the TREAT study). *J. Thorac. Oncol.* 11 (January 1), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.014>
- Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.
- Ou, W., Sun, H., Ye, X., et al., 2010. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 5, 1033–1041.
- Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 352, 257–263.
- Salazar, M.C., Rosen, J.E., Wang, Z., et al., 2017. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol.* 3, 610–619
- Strauss, G.M., Herndon 2nd, J.E., Maddaus, M.A., et al., 2008. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and leukemia group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer treatment Group study groups. *J. Clin. Oncol.* 26, 5043–5051.
- Yue, D., Xu, S., Wang, Q., et al., 2018. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 6 (November 11), 863–873. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30277-7).
- Zhong, W.Z., Wang, Q., Mao, W.M., et al., 2018. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 19 (January 1), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5).

Pisters K et al., 2022 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy in patients with completely resected stage I to IIIa non-small-cell lung cancers (NSCLCs)?

In 2017, ASCO with Ontario Health—Cancer Care Ontario published a guideline on adjuvant therapy in resected stage I-III NSCLCs. Two RCTs were published in 2020 and 2021 and prompted this amendment to the 2017 guideline.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: Amendment to the 2017 guideline

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenvertretung angegeben;

- Interessenkonflikte dargelegt, Angaben zur Finanzierung fehlen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren: “[...] independently reviewed and approved by the EBMC”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeit jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

Recherche/Suchzeitraum:

- Update-Recherche: targeted electronic literature search to identify RCTs of osimertinib and atezolizumab in this patient population was conducted, keine Angabe bzgl. Suchzeitraum

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.
- Certainty of evidence: The quality of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. The quality of evidence is rated for each outcome across studies. Factors assessed when rating the quality of evidence include study design, consistency of results, directness of evidence, precision, publication bias, magnitude of effect, confounding, and dose-response gradient. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel’s confidence that an estimate of the effect is adequate to support a particular recommendation. The certainty of the evidence is defined as one of four grades: high, moderate, low, or very low. Definitions are available in Table 1.

Recommendations

2021 UPDATED RECOMMENDATION

- Stage IB (3, T ≤ 4 cm, N0M0):
Recommendation 1.2.1 Adjuvant cisplatin-based chemotherapy and/or atezolizumab are not recommended for routine use in this patient group. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a medical oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant therapies for each patient. Factors to consider other than tumor stage when making a recommendation for adjuvant therapy are outlined after the adjuvant systemic therapy section of the 2017 guideline (Type: evidence based and panel consensus, benefits outweigh harms, especially in patients with larger tumors; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate)
- Stages IIA, IIB, and IIIA:
Recommendation 1.3
Stages IIA, IIB, and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients. Adjuvant osimertinib is recommended after chemotherapy for patients with tumors with sensitizing EGFR mutations, regardless of the PD-L1 status. Adjuvant atezolizumab is recommended for all patients with PD-L1 ≥ 1% after cisplatin-based chemotherapy except for patients with sensitizing EGFR mutations (Type: evidence based and panel consensus; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Note: the guideline recommendations are based on the 7th edition staging system used in the studies as opposed to the current 8th edition staging system for lung cancer.⁵

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
3. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:1344-1357, 2021
5. AJCC 8th Edition for Lung cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8) New York, NY: Springer, 2017

2016 RECOMMENDATION (Guideline 2017-unverändert)

- Recommendation 2.1. Stages IA/B and IIA/B: Adjuvant radiation therapy is not recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Harms outweigh benefits; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong²).
- Recommendation 2.2. Stage IIIA (N2): Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a radiation oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant radiotherapy for each patient with N2 disease (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate⁴; Strength of recommendation: Moderate).

Referenzen zu den Empfehlungen

2. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-III A resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 25:5506-5518, 2007
3. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al: Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* [epub ahead of print on July 12, 2016]
4. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, et al: Adjuvant radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 5:149-155, 2015

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 27.11.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	nsclc*:ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR

#	Suchfrage
	scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 27.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
2. **Lei T, Li J, Zhong H, Zhang H, Jin Y, Wu J, et al.** Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:680615.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last updated: 26.07.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 27.11.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
6. **Pang LL, Gan JD, Huang YH, Liao J, Lv Y, Ali WA, et al.** Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(6):e057098.
7. **Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al.** Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102862.
8. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(10):1127-1129.
9. **Singh N, Daly ME, Ismaila N.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2023;41(27):4430-4432.
10. **Wang L, Chen W, Xu X, Chen W, Bao D, Zhang Y, et al.** Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14:20406223231195622.

11. **Wang Z, Yang B, Zhan P, Wang L, Wan B.** The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2022;18(7):1910-1918.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-089

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)
Sachverständige	
Datum	28. Mai 2024

Indikation
Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit Stadium IB (≥ 4 cm) - IIIA ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) <i>Hinweis: Kriterien zur Stadieneinteilung gemäß der 7. Version der UICC/AJCC</i>
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u>
Die systemische, adjuvante Therapie nach chirurgischer Resektion ist in den letzten Jahrzehnten zum festen Bestandteil der Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit erhöhtem Rezidivrisiko geworden. Bei Pat. mit ALK+ NSCLC wird folgendes Vorgehen empfohlen: <ul style="list-style-type: none">- Stadium IB (≥ 4 cm) – IIIA nach 7. Version der UICC/AJCC, entsprechend Stadium II nach UICC8: adjuvante, platinhaltige Chemotherapie Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird nicht regelhaft empfohlen.
<u>Fragestellung</u>
Die Fragestellung entspricht aufgrund der veränderten Klassifikation (Stadium IB – IIA) nicht vollständig den aktuellen Leitlinienempfehlungen.
<u>Stand des Wissens</u>

Bei 4-5% aller Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis anderer, zielgerichtet therapierbarer Marker.

ALK translozierte NSCLC können eine thrombotische Diathese unklarer Ätiologie aufweisen, die frühzeitig erkannt und behandelt werden sollte. Die thrombotische Diathese wird vermutlich durch die effektive Therapie des NSCLC verbessert.

Zahlreiche randomisierte Studien wurden in den vergangenen 35 Jahren zur Verbesserung der Überlebensraten nach chirurgischer Resektion durchgeführt. Mit Bezug auf ALK+ NSCLC können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Adjuvante Chemotherapie führte in der Gesamtpopulation der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom der Stadien II – III nach einer R0 Resektion zu einer signifikanten Steigerung der 5-Jahresüberlebensraten und kann auch im Stadium IB (UICC 7. Edition) mit zusätzlichen Risikofaktoren erwogen werden [4]. Nach Umsetzung der UICC 8. Edition in die Versorgung wird der Einsatz der adjuvanten Therapie im Stadium IB nur noch als Einzelfallentscheidung empfohlen.
- Allgemein ist der Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie nicht auf bestimmte Altersgruppen beschränkt. Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten für Pat. >75 Jahre vor.
- Die adjuvante Chemotherapie sollte 4 – 8 Wochen nach der Operation beginnen. Ein Vorteil ist nur belegt, wenn die Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach der Operation begonnen wird
- Die meisten Daten liegen für die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin vor, gegeben über 4 Behandlungskurse. Abhängig von Komorbidität, Nebenwirkungen und Zulassungsstatus können andere Cisplatin-haltige Kombinationen gewählt werden, z. B. mit Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin oder Pemetrexed.
- Der adjuvante Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird nicht regelhaft empfohlen. In der Zulassungsstudie zu Atezolizumab waren Pat. mit ALK+ NSCLC ausgeschlossen [5]. In der Zulassungsstudie zu Pembrolizumab waren Pat. mit ALK+ NSCLC nicht ausgeschlossen, machten aber nur 1% der Patientenpopulation aus [6]. Pembrolizumab ist nach einer R0 Resektion in den Stadien II bis IIIB (N2) nach R0 Resektion und einem hohen Rezidivrisiko unabhängig von der PD-L1 Expression und auch unabhängig von Treibermutationen zur adjuvanten Therapie zugelassen [6]. Allerdings würden ALK+ Patienten von einer Immun-Monotherapie nicht profitieren und daher diese nicht angeboten bekommen.

Der Standard in der adjuvanten Therapie von Pat. mit ALK+ NSCLC hat sich aktuell mit einer positiven Studie und einem positiven CHMP Votum geändert. In der ALINA Studie führte die adjuvante Therapie mit Alectinib über 2 Jahre bei Pat. in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) bzw. II-IIIB N2 (UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber einer adjuvanten, platinhaltigen Chemotherapie zu einer

signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,24; p<0,001) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 88% (HR 0,22) [7].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Der Standard ist oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
5. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. Lancet 398:1344-1357, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
6. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:1274-1286, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)
7. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.: Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: N Engl J Med 390_1265-1276, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2310532](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532)