

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 21. Juni 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alectinib (Alecensa®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekosten	16
4.	Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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

Am 18. Dezember 2017 hat Alectinib (Alecensa®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 21. Dezember 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 2018 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 erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums 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 Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Crizotinib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Therapie des fortgeschrittenen, ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms die Wirkstoffe Afatinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib, Gemcitabin,

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel, Necitumumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin zur Verfügung.

Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ceritinib: Beschluss vom 1. Februar 2018 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie)

Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie)

Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dabrafenib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Trametinib: Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten – (Stand: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) - Kombinationstherapie

- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Da ALK-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Necitumumab).

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Für die zielgerichtete Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms stehen die Wirkstoffe Crizotinib und Ceritinib zur Verfügung.

Crizotinib hat am 23. November 2015 die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC erhalten und wird mit einem hohen

Empfehlungsgrad in aktuellen Leitlinien als ALK-spezifische Erstlinientherapie empfohlen. In der entsprechenden Nutzenbewertung konnte ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) für die Behandlung von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt werden (Beschluss des G-BA vom 16. Juni 2016).

Aufgrund des eindeutig höheren therapeutischen Nutzens von Crizotinib im Vergleich zur Platin-basierten Chemotherapie für Patienten mit ALK-positiven Tumoren wurde Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt.

Ceritinib hat am 23. Juni 2017 die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms erhalten. In der pivotalen Zulassungsstudie ASCEND-4 wurde Ceritinib gegenüber der Platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) verglichen. Eine direkte vergleichende Studie zwischen Ceritinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib liegt nicht vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogenen Studien waren aufgrund von Unterschieden im Brückenkompator für einen indirekten Vergleich zwischen Ceritinib und Crizotinib nicht geeignet. Hierauf basierend hat der G-BA mit Beschluss vom 1. Februar 2018 festgestellt, dass der Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber Crizotinib nicht belegt ist.

Somit stellt Crizotinib die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alectinib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der laufenden randomisierten, offenen, kontrollierten Phase III-Studie ALEX heran, in der Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib verglichen wird. Die Studie wurde mit erwachsenen Patienten durchgeführt, welche zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Studienpopulation umfasst sowohl Patienten mit als auch ohne asymptomatische Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) zu Studienbeginn.

Die Patienten in der ALEX-Studie waren im Mittel 55 Jahre alt. Der größte Teil der Patienten ($\geq 96\%$) wies ein NSCLC im Krankheitsstadium IV auf. Über die Hälfte der Patienten (etwa 60%) hatte zu Studienbeginn keine ZNS-Metastasen (messbare und nicht-messbare).

Insgesamt wurden 303 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert (N = 152 Alectinib; N = 151 Crizotinib). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Ethnie, dem ECOG Performance Status und dem Vorliegen von Metastasen im ZNS zu Studienbeginn. Es wurden alle randomisierten Patienten mit der Studienmedikation behandelt. Patienten mit einem isolierten asymptomatischen ZNS-Progress konnten die Behandlung mit der zugewiesenen Studienmedikation nach lokaler Therapie der ZNS-Metastasen fortführen. Unter anderem bei Vorliegen einer systemischen Progression bzw. eines symptomatischen ZNS-Progresses oder inakzeptabler Toxizität wurde die Studienbehandlung beendet und die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß der lokalen Praxis eine weitere Behandlung erhalten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Informationen zu den verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation vorgelegt. Von den Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben (N = 68 Alectinib, N = 105 Crizotinib) erhielten 45,6% bzw. 38,1% mindestens eine Folgebehandlung. Im Crizotinib-Arm wurden die meisten Patienten (etwa 85%) mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor, inklusive der ALK-Inhibitoren Ceritinib und Alectinib, weiterbehandelt. Im Alectinib-Arm erhielten etwa gleich viele Patienten eine Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (58,1%) oder einer Platin-basierten Chemotherapie (61,3%).

Die derzeit noch laufende Studie wird an 98 Zentren in 29 Ländern in Europa, Amerika, Australien und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen August 2014 und Januar 2016.

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zu dem Zeitpunkt, bei dem etwa 50% der randomisierten Patienten ein Ereignis im Endpunkt „Gesamtüberleben“ aufweisen. Es liegen zwei Datenschnitte vor. Bei dem ersten Datenschnitt vom 9. Februar 2017 handelt es sich um die präspezifizierte Analyse nach Eintritt von 164 Ereignissen im primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Der zweite nicht-präspezifizierte Datenschnitt vom 9. Mai 2017 wurde durch die US Food and Drug Administration (FDA) gefordert und beinhaltet ausschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer einen explorativen Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 vorgelegt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde der Datenschnitt auf Wunsch des Study Steering Committees der ALEX-Studie durchgeführt, um mithilfe dieser explorativen Analyse den Median des Progressionsfreien Überlebens mit ausreichender Schätzgenauigkeit bestimmen

zu können. Dieser Datenschnitt beinhaltet ausschließlich Prüfarzt-basierte Endpunkte zur Mortalität, zum progressionsfreien Überleben und zu unerwünschten Ereignissen und keine Informationen zu patientenberichteten Endpunkten. In Fällen wie diesem, in denen geeignete prä-spezifizierte oder von regulatorischen Behörden angeforderte Datenschnitte für die Beurteilung des Zusatznutzens vorliegen, werden explorative, nicht-präspezifizierte Datenschnitte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Für die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden die Daten des 1. Datenschnittes vom 9. Februar 2017 verwendet. Die Bewertung der Nebenwirkungen basiert auf den Daten des 2. Datenschnittes vom 9. Mai 2017.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,76 [0,48; 1,20], p-Wert = 0,241). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (9. Februar 2017) waren nur wenige Ereignisse eingetreten, sodass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif zu bewerten sind.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib (Hazard Ratio = 0,50 [0,36; 0,70], p-Wert < 0,0001). Die mediane PFS bei Patienten im Alectinib-Arm lag bei 25,7 Monaten und bei Patienten im Crizotinib-Arm bei 10,4 Monaten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST² 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Zeit bis zum ZNS-Progress

Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln. In der ALEX-Studie wurde der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ erfasst, welcher definiert war als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS. Der erste radiologische Nachweis einer Krankheitsprogression im ZNS konnte hierbei die Progression durch neu auftretende ZNS-Tumorerkrankungen und/oder das Fortschreiten von bereits zu Studienbeginn gemessenen Tumorerkrankungen umfassen. Da sich die Prognose der Patienten insbesondere durch das

² Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik signifikant verschlechtert, hat der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ für die vorliegende Patientenpopulation besondere klinische Relevanz. Dies ist auch durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation/Radiochirurgie/Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen. Daher wird die Zeit bis zum ZNS-Progress für die hier untersuchte Patientenpopulation als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt betrachtet.

In der ALEX-Studie wurde die ZNS-Progression mithilfe der RECIST² 1.1-Kriterien und der RANO³-Kriterien für hochgradige Gliome (RANO-HGG) erhoben. Die RECIST² 1.1-Kriterien basieren ausschließlich auf bildgebenden Verfahren, wohingegen die RANO³-HGG-Kriterien auch den Kortikosteroidverbrauch und den klinisch-neurologischen Status der Patienten berücksichtigen. Die 2015 bzw. 2017 publizierten aber bisher nicht validierten RANO³-Kriterien spezifisch für Hirnmetastasen⁴ (RANO³-BM) und für leptomeningeale Metastasen⁵ (RANO³-LM) konnten laut Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht in der Studienplanung der ALEX-Studie berücksichtigt werden, da die Patientenrekrutierung bereits 2014 startete. Im vorliegenden Fall wird angenommen, dass die validierten RANO³-HGG-Kriterien hinsichtlich der wesentlichen Aspekte, die mit diesen Kriterien zusätzlich zur radiologischen Methodik adressiert werden - der Kortikosteroidverbrauch und der klinisch-neurologische Status - auch für Patienten mit ZNS-Metastasen anwendbar sind. Dies entspricht auch der in der mündlichen Anhörung vorgebrachten Einschätzung relevanter Fachgesellschaften.

In den initial im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Analysen wurden Patienten mit einem extrakraniellen bzw. systemischen Progress zensiert. Demnach blieben ZNS-Ereignisse, die nach einer vorherigen Progression außerhalb des ZNS aufgetreten sind, unberücksichtigt, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird. In diesen Auswertungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib sowohl nach RECIST² 1.1-Kriterien (Hazard Ratio = 0,16 [0,10; 0,28], p-Wert < 0,001) als auch nach RANO³-HGG-Kriterien (Hazard Ratio = 0,18 [0,10; 0,33]; p-Wert < 0,001). Über die Hälfte der Patienten in der Studie hatte keine ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (etwa 60 %). Eine Effektmodifikation für das Merkmal „ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja/nein)“ konnte nicht festgestellt werden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen des Endpunktes „Zeit bis zum ZNS-Progress“ ohne die Zensierung der Patienten mit einer extrakraniellen bzw. systemischen Progression vorgelegt. Für die Auswertung entsprechend der RANO³-HGG-Kriterien hat der pharmazeutische Unternehmer jedoch nur Daten für Patienten mit bestehenden ZNS-Metastasen zu Studienbeginn herangezogen, obwohl laut Studienbericht Auswertungen für die Gesamtpopulation nach diesen Kriterien vorliegen. Somit kann hierbei ausschließlich die Auswertung nach RECIST² 1.1-Kriterien betrachtet werden, welche einen statistisch signifikanten Vorteil für Alectinib gegenüber Crizotinib zeigt (Hazard Ratio = 0,21 [0,13; 0,35], p-Wert < 0,001). Unabhängig von den fehlenden Auswertungen nach den RANO³-Kriterien sind auch die Ergebnisse ohne die Zensierung der Patienten mit einer Progression außerhalb des ZNS nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass in der ALEX-Studie keine vollständige Erfassung der ZNS-Progression erfolgte, da nach dem Ende der Therapie mit der

³ Response assessment in neuro-oncology criteria

⁴ Lin, N.U et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): e270-e278

⁵ Chamberlain, M. et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria. *Neuro Oncol* 2017; 19(4): 484-492

zugewiesenen Studienmedikation keine weitergehende systematische Nachbeobachtung der ZNS-Progression durchgeführt wurde.

Zudem bestehen weitere relevante Unsicherheiten in der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, da sich der Effekt auf die ZNS-Metastasierung in keinem weiteren patientenrelevanten Endpunkt widerspiegelt. So zeigen sich keine statistisch signifikanten Vorteile von Alectinib bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in Morbiditätsendpunkten, die mit der ZNS-Metastasierung in Zusammenhang stehen könnten (z.B. Kopfschmerzen, fokale-neurologische Defizite, epileptische Anfälle, neuropsychiatrische Syndrome oder Hirndruckzeichen). Bei den gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, in denen Alectinib einen Vorteil zeigt, ist es nicht möglich zu differenzieren, ob diese eine Nebenwirkung der Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib oder Ausdruck der Hirndrucksymptomatik sind. Zudem kann nicht beurteilt werden, inwieweit der Effekt auf die ZNS-Metastasierung zu einer Verzögerung der Initiierung einer für die Patienten potentiell belastenden ZNS-spezifischen Folgetherapie geführt hat, da keine Informationen zur Art und zum Zeitpunkt der konkret zur Behandlung der ZNS-Metastasen durchgeführten Therapien vorliegen.

Zusammenfassend zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der ALEX-Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Es zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)

Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der ALEX-Studie die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. Die Symptomkomplexe Dyspnoe und Schmerzen wurden in beiden Fragebögen erhoben. Für alle Endpunkte liegt die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Für ausgewählte Symptome des Lungenkarzinoms lag zusätzlich die a priori definierte Auswertung der Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Die bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung über mindestens zwei aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von fünf Wochen nach initialer Verschlechterung.

Bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigt sich im EORTC QLQ-C30 Fragebogen für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Für alle anderen Symptomkomplexe zeigt sich in diesem Fragebogen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen sowohl für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch bis zur bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Im EORTC QLQ-LC13 zeigt sich bei der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib bei dem Symptom Dysphagie. Dagegen ist für die Zeit bis zur

bestätigten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib für das Symptom Dyspnoe vorhanden.

Aufgrund von unterschiedlichen Berechnungsmethoden liegt für das Symptom Bluthusten bei der Betrachtung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte eine Diskrepanz zwischen dem p-Wert und dem 95 %- Konfidenzintervall vor. Da der p-Wert a priori als primäre Testmethode festgelegt wurde, wird dieser für die Beurteilung des Effektes verwendet. Demnach liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib für das Symptom Bluthusten vor (Hazard Ratio = 3,33 [0,93; 11,83], p-Wert = 0,049). Unter Berücksichtigung der im Mittel durchgehend niedrigen Symptomwerte in beiden Studienarmen und des geringen Anteils der von einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betroffenen Patienten, wird diesem Nachteil im Symptom Bluthusten nur eine geringfügige Relevanz beigemessen.

In der Gesamtbetrachtung der beiden Fragebögen zeigt sich für vier Symptome (insbesondere gastrointestinale Symptome) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für das Lungenkarzinom-spezifische Symptom Dyspnoe liegt in einem der erhobenen Fragebögen (EORTC QLQ-LC13) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib vor. Dieser Effekt im Endpunkt Dyspnoe zeigt sich nicht im EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Jedoch sind die vorliegenden Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet, da die Rücklaufquote für beide Fragebögen bereits zu Studienbeginn $\leq 70\%$ betrug. Nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers lagen zu Studienbeginn die Erhebungsinstrumente (Fragebögen) nicht in allen Studienzentren vor, sodass die ersten eingeschlossenen Patienten in die ALEX-Studie keine Werte abgeben konnten. Somit waren die fehlenden Werte zu Studienbeginn nicht auf einzelne Studienzentren beschränkt, sondern verteilten sich über alle teilnehmenden Zentren der ALEX-Studie. Es bleibt unklar inwieweit die Patienten mit fehlenden Werten repräsentativ für die Gesamtstudienpopulation sind. Im vorliegenden Fall weisen die Ergebnisse einiger verwandter Nebenwirkungskomplexe in dieselbe Richtung wie die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den EORTC-Erhebungen. Es wird davon ausgegangen, dass die Werte nicht systematisch fehlen. Basierend auf der vorliegenden Datenkonstellation sind die Ergebnisse daher trotz der geringen Rücklaufquoten interpretierbar. Allerdings ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich, sodass insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib abgeleitet werden kann.

Lebensqualität

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Für alle Endpunkte liegt die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vor. Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand und kognitive Funktion liegt zusätzlich die Auswertung der Zeit bis zur bestätigten Veränderung um mindestens 10 Punkte vor. Die bestätigte Verschlechterung war definiert als Verschlechterung über mindestens zwei aufeinanderfolgende Messungen oder Tod innerhalb von fünf Wochen nach initialer Verschlechterung.

Für beide Auswertungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib ist für die Endpunktkategorie Lebensqualität damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Studienarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“ und „Therapieabbruch wegen UE“ sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Alectinib und Crizotinib zeigen sich für bestimmte spezifische unerwünschte Ereignisse: Für die Endpunkte „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, „Augenerkrankungen“, „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigt sich ein Vorteil von Alectinib gegenüber Crizotinib. Zudem liegt ein Vorteil von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib für den Endpunkt „Torsade de pointes/ QT-Verlängerung“ vor.

Statistisch signifikante Nachteile von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib zeigen sich für die spezifischen unerwünschten Ereignisse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Myalgie“.

Insgesamt liegen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen somit ausschließlich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor, die sowohl Vorteile als auch Nachteile von Alectinib gegenüber Crizotinib aufzeigen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, liegen aus der ALEX-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Crizotinib vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Alectinib nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind aufgrund nur weniger eingetretener Ereignisse zum Zeitpunkt des Datenschnitts als unreif zu betrachten.

Für die hier untersuchte Patientenpopulation stellt die „Zeit bis zum ZNS-Progress“ einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt dar. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Alectinib gegenüber Crizotinib für den Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“. In Anbetracht der dargelegten methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib vor. Die vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik sind aufgrund der geringen Rücklaufquoten ($\leq 70\%$) mit einer erhöhten Ergebnisunsicherheit behaftet. Basierend auf der vorliegenden Datenkonstellation sind die Ergebnisse trotz dessen interpretierbar. Es zeigt sich für vier Symptome (insbesondere gastrointestinale Symptome) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für das Lungenkarzinom-spezifische Symptom Dyspnoe ist in einem der erhobenen Fragebögen (EORTC QLQ-LC13) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib vorhanden, welcher sich nicht in dem zweiten erhobenen Fragebogen (EORTC QLQ-C30) zeigt. Da unter Berücksichtigung der vorliegenden Unsicherheiten keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse zur Symptomatik möglich ist, kann insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Alectinib für diesen Endpunkt abgeleitet werden.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“ und „Therapieabbruch

wegen UE“ weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Alectinib. Statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile von Alectinib gegenüber Crizotinib sind für spezifische unerwünschte Ereignisse vorhanden.

In der Gesamtbetrachtung basiert die Feststellung des Zusatznutzens auf dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“, bei dem anhand der RANO³-Kriterien auch die klinisch-neurologische Symptomatik der Patienten berücksichtigt wird. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in der wissenschaftlichen Datengrundlage in dem Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ als nicht quantifizierbar ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie ALEX. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Allerdings bestehen Unsicherheiten, da die Daten der ALEX-Studie für das Gesamtüberleben noch unreif sind. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen (Alectinib: Median = 20,6 Monate; Crizotinib: Median = 10,8 Monate) und der damit einhergehenden potentiellen informativen Zensierung, werden die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität als potentiell verzerrt eingestuft. Zusätzlich liegt für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität durch das offene Studiendesign und für die patientenberichteten Endpunkte aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) der Fragebögen ein hohes Verzerrungspotential vor.

Zusammenfassend kann aufgrund der beschriebenen Unsicherheit auf Endpunktebene hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen (Ceritinib, Beschluss vom 1. Februar 2018) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für 2017 (56 095 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Über folgende Rechenschritte wird diese Patientenpopulation auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 79,34 % bis 82,03 % (44.506 bis 46.015 Patienten).⁷
2. Davon befinden sich 51,8 % bis 58,76 % der Patienten im Stadium IIIB oder im Stadium IV (23.054 bis 27.038 Patienten).⁷

3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren liegt bei 2,0 bis 3,9 %. Dementsprechend weisen 461 bis 1.054 Patienten einen ALK-positiven Tumor auf.^{6,7}
4. Eine Erstlinientherapie wird in 92,3 % bis 93,7 % der Fälle durchgeführt (426 bis 988 Patienten).⁷
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,07 % ergeben sich 366 bis 850 Patienten in der Zielpopulation.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

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: 8. Mai 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf

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

ALK-Nachweis

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

⁶ Crizotinib: Nutzenbewertung IQWiG zum Beschluss vom 16. Juni 2016 (A15-59)

⁷ Ceritinib: Nutzenbewertung IQWiG zum Beschluss vom 1. Februar 2018 (A17-32)

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2018).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Alectinib	600 mg	1200 mg	8 x 150 mg	365	2.920 HKP, 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 x 250 mg	365	730 HKP, 250 mg
HKP = Hartkapsel					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	9.023,40 €	1,77 €	512,05 €	8.509,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Crizotinib	5.504,20	1,77 €	0,00 €	5.502,43 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2018

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 29. Mai 2017, eingegangen am 29. Mai 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 27. Juli 2017 statt.

Am 21. Dezember 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Dezember 2017 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 28. März 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Mai 2018 statt.

Mit Schreiben vom 8. Mai 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Juni 2018 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juni 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	2. Mai 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Mai 2018 29. Mai 2018 5. Juni 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juni 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken