

IQWiG-Berichte – Nr. 526

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-19
Version: 1.0
Stand: 28.07.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.05.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-19

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Virginia Seiffart
- Christiane Balg
- Judith Gibbert
- Wolfram Groß
- Marco Knellingen
- Cornelia Rüdiger
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

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

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben bzw. für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	20
2.4 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	20
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	21
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	21
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	21
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	22
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	24
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	24
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	25
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	25
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	26
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	27
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	27
2.6.2.3.2 Studienpool	30

2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	31
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	32
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	32
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	32
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	32
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	34
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	34
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	34
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	34
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	34
3	Kosten der Therapie	35
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	35
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	40
3.2.1	Behandlungsdauer	41
3.2.2	Verbrauch	41
3.2.3	Kosten.....	42
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	43
3.2.6	Versorgungsanteile	43
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	43
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	45

4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	45
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	47
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
5	Literatur	52
	Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	60
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib.....	3
Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib.....	10
Tabelle 5: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Studien zu Alectinib und zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien	13
Tabelle 6: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
Tabelle 7: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	48
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	60
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien.....	64
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1)	68
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1)	69
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. Pemetrexed bzw. Docetaxel (Fragestellung 2).....	70
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. Pemetrexed bzw. Docetaxel (Fragestellung 2)	71

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
CNS	Central Nervous System (zentrales Nervensystem)
CORR	CNS Objective Response Rate (objektive ZNS-Ansprechrage)
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2017 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den

Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alectinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anaplastischem-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Für die Bewertung ergaben sich 3 Fragestellungen, die sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
2	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Docetaxel oder Pemetrexed

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib (Fortsetzung)

3	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	BSC ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Bezeichnungen für die 3 Patientenpopulationen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Fragestellungen 1 und 2 um Ceritinib. In Fragestellung 3 erweitert der pU die Patientenpopulation um solche Patientinnen und Patienten, für die Ceritinib nicht infrage kommt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

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

Ergebnisse

Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben bzw. für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 hat der pU keine direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten oder nicht randomisierten Studien zum Vergleich von Alectinib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert. Er hat daher Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt.

Zu Alectinib schließt der pU für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils Teilpopulationen aus 2 1-armigen, prospektiven Phase-II-Studien (Studien NP28673 und NP28761) ein. Bei beiden Studien handelt es sich um 1-armige, multizentrische Zulassungsstudien von Alectinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem (AJCC Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasierendem (AJCC Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib waren.

Aufseiten der Vergleichstherapie zieht der pU für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben) für den Endpunkt Gesamtüberleben Daten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) heran. Aufgrund des nicht interventionellen Designs handelt es sich bei den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank um eine retrospektive Fallserie. Da der pU für Fragestellung 1 keine weiteren relevanten Studien im Anwendungsgebiet von Alectinib identifiziert hat, zieht er für weitere Endpunkte als beste Annäherung den Arm der platinbasierten Kombinationschemotherapie der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) PROFILE 1014 heran. Die Studie wurde nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Alectinib durchgeführt, da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapienaiv und nicht mit Crizotinib vorbehandelt waren.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) zieht der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls Daten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron Health heran. Für weitere Endpunkte zieht der pU den Vergleichsarm der RCT ASCEND-5 heran. Diese Studie ASCEND-5 liegt innerhalb des Anwendungsgebiets von Alectinib und untersucht die für Fragestellung 2 relevante Patientenpopulation.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1) und Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2) abzuleiten.

Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit Daten der Flatiron-Health-Datenbank (Fragestellungen 1 und 2) zum Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1) und Pemetrexed oder Docetaxel (Fragestellung 2) stellt der pU die jeweils relevanten Teilpopulationen der 1-armigen Alectinib-Studien den Daten aus einer US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind, mittels Propensity Score Matching gegenüber.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens stützt sich der pU auf die Ergebnisse der „adjustierten Zentralanalyse“. Im Rahmen der adjustierten Analyse werden die Patientengruppen mittels „inverse probability of treatment weighting“ gewichtet, wodurch auf beiden Seiten des

Vergleichs künstlich erhöhte Fallzahlen entstehen. Daraus resultieren bei der Berechnung des jeweiligen Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio zu schmale Konfidenzintervalle, die eine unangemessen hohe Genauigkeit suggerieren und damit zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet sind. Dies geht aus den Ausführungen des pU zu den Analysen nicht hervor.

Hinzu kommt, dass sich die Überlebenszeitdaten von Patientinnen und Patienten, die mit Docetaxel oder Pemetrexed behandelt wurden, aus der vom pU zur Fragestellung 2 herangezogenen Studie ASCEND-5 und aus der Flatiron-Health-Datenbank deutlich unterscheiden. Die Patientinnen und Patienten der ASCEND-5-Studie überleben mehr als doppelt so lange, wie die Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank (Median: 20,1 vs. 8,7 Monate), was zusätzlich die Aussagekraft des vom pU vorgelegten Effekts aus seiner „adjustierten Zentralanalyse“ infrage stellt.

Abgesehen von der Tatsache, dass die vom pU dargestellten Effekte zum Gesamtüberleben in keinem Fall so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten, lassen sich die Effekte aufgrund der genannten erheblichen Unsicherheiten auch nicht zuverlässig beurteilen. Ein Zusatznutzen kann deshalb für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 nicht abgeleitet werden.

Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit der Studie PROFILE 1014 zur Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1)

Für Fragestellung 1 führt der pU neben dem Vergleich mit den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zum Endpunkt Gesamtüberleben zu weiteren Endpunkten einen deskriptiven Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Hierzu hat der pU Ergebnisse der für diese Fragestellung relevanten Teilpopulationen der Alectinib-Studien NP28761 und NP28673 den Ergebnissen für die zweckmäßige Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie aus dem Chemotherapiearm der Studie PROFILE 1014 gegenübergestellt. Effektschätzer mit Konfidenzintervallen und p-Werten legt der pU nicht vor.

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind allerdings nicht so groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich daher kein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie ableiten.

Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit der Studie ASCEND 5 zur Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2)

Für Fragestellung 2 führt der pU neben dem Vergleich mit den Daten der Flatiron-Health-Datenbank zum Endpunkt Gesamtüberleben zu weiteren Endpunkten einen deskriptiven Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Hierzu hat der pU Ergebnisse der für diese Fragestellung relevanten Teilpopulationen der Alectinib-Studien

NP28761 und NP28673 den Ergebnissen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed aus dem Chemotherapiearm der Studie ASCEND-5 gegenübergestellt. Effektschätzer mit Konfidenzintervallen und p-Werten legt der pU nicht vor.

Auch für Fragestellung 2 sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht so groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich daher kein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

RCT ALUR

Der pU identifiziert mit seiner Recherche eine derzeit laufende RCT zum direkten Vergleich von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor sowohl mit Crizotinib als auch mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vorbehandelt wurden (Studie ALUR). Bis zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA am 27.04.2017 waren dem pU nach die Ergebnisse dieser Studie noch nicht verfügbar und sollten, sofern sie im Laufe des Verfahrens zur Verfügung stehen, nachgereicht werden. Im Studienregister ClinicalTrials.gov ist als Datum der primären Datenanalyse der 26.01.2017 angegeben. Dem Dossier des pU ist jedoch nicht zu entnehmen, warum die Daten der RCT ALUR zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlagen. Vor dem Hintergrund, dass der pU mit der Dossiereinreichung Daten einer direkt vergleichenden Studie ankündigt, die potenziell für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) relevant ist, ist nicht nachvollziehbar, warum er mit dem Dossier einen aufwendigen, aber auf höchst unsicheren Daten beruhenden Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorlegt. Daher ist die vorliegende Bewertung der Fragestellung 2 auf Basis der vorgelegten Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vermutlich irrelevant.

Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Fragestellung 3)

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 3 keine Daten zum Vergleich von Alectinib mit Best supportive Care (BSC) vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber BSC. Ein Zusatznutzen von Alectinib ist für Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib und einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2: ▪ Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt
2	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
3	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anaplastischem-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Crizotinib-vorbehandelten Patientinnen und Patienten unterschieden, die noch keine Chemotherapie erhalten hatten, und solchen, die bereits mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt wurden. Letztere hat der G-BA weiter in Patientinnen und Patienten unterschieden, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, und solchen Patientinnen und Patienten, für die eine solche Behandlung nicht infrage kommt.

Für die Bewertung ergaben sich somit 3 Fragestellungen, die sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Tabelle 4 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinations-therapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
2	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Docetaxel oder Pemetrexed

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib (Fortsetzung)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
3	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	BSC ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Bezeichnungen für die 3 Patientenpopulationen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zu den Fragestellungen 1 und 2 um Ceritinib. In Fragestellung 3 erweitert der pU die Patientenpopulation um solche Patientinnen und Patienten, für die Ceritinib nicht infrage kommt. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

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

2.3 Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben bzw. für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Alectinib (Stand zum 24.02.2017)
- bibliografische Recherche zu Alectinib (letzte Suche am 15.02.2017)
- Suche in Studienregistern zu Alectinib (letzte Suche am 08.02.2017)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 15.02.2017)
- Suchen in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 23.02.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Alectinib (letzte Suche am 06.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu Alectinib (letzte Suche am 12.05.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine weitere direkt vergleichende Studie zu Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert mit seiner Informationsbeschaffung bis auf die Studie ALUR keine direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten oder nicht randomisierten Studien zum Vergleich von Alectinib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die identifizierte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ALUR hat der pU nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung dem pU nach keine Daten zur Verfügung standen (siehe weiter unten in diesem Abschnitt).

Da dem pU nach keine Daten aus direkt vergleichenden Studien vorlagen, hat er für die Fragestellungen 1 und 2 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Alectinib abzuleiten. Dies ist für die Fragestellungen 1 (Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben) und 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) im Folgenden begründet. Da der pU zu beiden Fragestellungen teilweise Daten aus jeweils denselben Studien vorlegt, wird zunächst die vom pU vorgelegte Evidenz zusammenfassend beschrieben.

Vom pU vorgelegte Daten

Tabelle 5 zeigt die vom pU eingeschlossenen Studien für die Fragestellungen 1 und 2 im Überblick.

Tabelle 5: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Studien zu Alectinib und zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC		
1	Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben	Studien zu Alectinib: <ul style="list-style-type: none"> ▪ NP28673 [NCT01801111] ▪ NP28761 [NCT01871805]
		Studien zur Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flatiron-Health-Datenbank ▪ PROFILE 1014 [NCT01154140]^a
2	Patientinnen und Patienten für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Studien zu Alectinib: <ul style="list-style-type: none"> ▪ NP28673 [NCT01801111] ▪ NP28761 [NCT01871805]
		Studien zur Vergleichstherapie Pemetrexed oder Docetaxel: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Flatiron-Health-Datenbank ▪ ASCEND-5 [NCT01828112]
a: Einschluss der Studie durch den pU unabhängig von der Crizotinib-Vorbehandlung. ALK: anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Zu Alectinib schließt der pU für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils Teilpopulationen aus 2 1-armigen prospektiven Phase-II-Studien (Studien NP28761 [3-14] und NP28673 [8,12-21]) ein, die innerhalb des untersuchten Anwendungsgebiets (Crizotinib-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC) durchgeführt wurden. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten Untersuchungen zu Alectinib identifiziert.

Aufseiten der Vergleichstherapie zieht der pU für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben) Daten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank, [22]) heran. Dabei handelt es sich aufgrund des nicht interventionellen Designs um eine retrospektive Fallserie. Die Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank stellt der pU den beiden 1-armigen Alectinib-Studien in einem Vergleich mittels Propensity Score Matching gegenüber. Aus diesem Vergleich liegen aber nur Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Neben den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zum Gesamtüberleben hat der pU für Fragestellung 1 keine relevanten Studien im Anwendungsgebiet von Alectinib identifiziert. Nach eigenen Angaben zieht der pU daher für weitere Endpunkte als beste Annäherung an das Anwendungsgebiet den Arm der platinbasierten Kombinationschemotherapie der RCT PROFILE 1014 [23-25] für einen deskriptiven Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Die Studie wurde nicht innerhalb des Anwendungsgebiets

von Alectinib durchgeführt, da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapienaiv und nicht mit Crizotinib vorbehandelt waren.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) zieht der pU ebenfalls Daten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank, [22]) heran. Die Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank stellt der pU den beiden 1-armigen Alectinib-Studien in einem Vergleich mittels Propensity Score Matching gegenüber. Aus diesem Vergleich liegen aber nur Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Neben den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zum Gesamtüberleben hat der pU für Fragestellung 2 zusätzlich den Chemotherapiearm der RCT ASCEND-5 [26,27] identifiziert, den er für einen deskriptiven Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien für weitere Endpunkte heranzieht.

Studien zu Alectinib (NP28673 und NP28761)

Bei beiden Studien handelt es sich um 1-armige, multizentrische Zulassungsstudien von Alectinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasierendem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib waren.

Die Patientinnen und Patienten mussten einen Allgemeinzustand von ECOG-PS 0 bis 2 haben. Hinsichtlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien gab es in den Studien keine Einschränkungen, doch mussten die Patientinnen und Patienten mindestens mit Crizotinib vorbehandelt sein und durften keine vorherige Therapie mit einem anderen ALK-Inhibitor gehabt haben.

In die Studie NP28673 wurden 138 und in die Studie NP28761 87 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Entsprechend der Vorbehandlung wurden relevante Teilpopulationen aus den beiden Studien für die Fragestellungen 1 und 2 zur Nutzenbewertung herangezogen. Für Fragestellung 1 wurden die Patientinnen und Patienten betrachtet, die als Vortherapie ausschließlich Crizotinib erhalten hatten (NP28673: n = 28; NP28761: n = 23). Für Fragestellung 2 wurden von den mehrfach vortherapierten Patientinnen und Patienten diejenigen herangezogen, die vor Crizotinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (dies sind Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \leq 2; NP28673: n = 103; NP28761: n = 46).

Primärer Endpunkt der beiden Alectinib-Studien war die durch ein unabhängiges Reviewkomitee (Independent Review Committee [IRC]) erhobene objektive Ansprechrate (Objective Response Rate [ORR]). Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Tabellen zur weiteren Charakterisierung der Studien NP28673 und NP28761 finden sich in Anhang A.

Insgesamt wurden in den Studien NP28673 und NP28761 die für die vorliegenden Fragestellungen 1 und 2 relevanten Patientenpopulationen untersucht. Die Anwendung von Alectinib erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [28].

Flatiron-Health-Datenbank

Die Flatiron-Health-Datenbank umfasst Behandlungsdaten aus über 200 Praxen und einem akademischen Netzwerk von 725 000 Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen. Die Datenbank umfasste den Angaben des pU nach 17 % der Krebsneuerkrankungen in den USA im Jahr 2016. Für den Vergleich mit Alectinib wurden Daten zum Gesamtüberleben von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasierendem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC herangezogen. Die Erkrankung war zwischen dem 01.01.2011 und dem 21.12.2014 diagnostiziert worden und die Patientinnen und Patienten waren bis zum 28.02.2016 beobachtet worden. Die Patientinnen und Patienten sollten progredient unter der Therapie mit Crizotinib gewesen sein. Genaue Angaben zur Behandlung der in die Analysen eingegangenen Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. Der Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben.

Tabellen zur Charakterisierung der retrospektiven Fallserien aus der Flatiron-Health-Datenbank finden sich in Anhang A.

Studie PROFILE 1014 zur Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie

Bei der Studie PROFILE 1014 handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, bei der Crizotinib mit der platinbasierten Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium verglichen wurde. Die Studie wurde damit nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Alectinib durchgeführt, da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapienaiv und nicht mit Crizotinib vorbehandelt waren.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Tabellen zur Charakterisierung der Studie PROFILE 1014 finden sich in Anhang A.

Studie ASCEND-5 zur Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed

Bei der ASCEND-5-Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, bei der Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed bei

Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) verglichen wurde. Die Patientinnen und Patienten waren sowohl mit Crizotinib als auch mit 1 oder 2 Chemotherapieregimen (inklusive einer platinbasierten Kombinationschemotherapie) vorbehandelt. Damit liegt die vom pU eingeschlossene Studie ASCEND-5 innerhalb des Anwendungsgebiets von Alectinib und untersucht die für Fragestellung 2 relevante Patientenpopulation.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Tabellen zur Charakterisierung der Studie ASCEND-5 finden sich in Anhang A.

Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit Daten der Flatiron-Health-Datenbank (Fragestellungen 1 und 2) zum Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1) und Pemetrexed oder Docetaxel (Fragestellung 2) stellt der pU die jeweils relevanten Teilpopulationen der 1-armigen Alectinib-Studien den Daten aus einer US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind, gegenüber. Der pU gibt an, dass der Vergleich nur zum Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte, da die Datenbank zu anderen Endpunkten keine Angaben bzw. andere Operationalisierungen enthalten habe.

Ogleich für die Fragestellungen 1 und 2 prinzipiell die relevanten Teilpopulationen und Interventionen untersucht wurden, sind die Daten der Flatiron-Health-Datenbank hinsichtlich ihrer Qualität, Herkunft und Auswahl unter anderem aufgrund fehlender Informationen zu den Patientinnen und Patienten sowie zu den genauen Behandlungsregimen wenig belastbar. So sind z. B. bei 65,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 (siehe Anhang A, Tabelle 12) und bei 41,2 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 (siehe Anhang A, Tabelle 14) keine Angaben zum ECOG-PS Status verfügbar. Es fehlen genaue Angaben zu den Behandlungsregimen der platinbasierten Kombinationschemotherapie und es ist unbekannt, wie viele der Patientinnen und Patienten mit Carboplatin oder Cisplatin behandelt wurden. Dazu fehlen auch Angaben, ob die Gründe für eine Gabe von Carboplatin den Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie entsprachen.

Abgesehen von den Unsicherheiten bezüglich der Patientenpopulationen der Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank ist bei dem Vergleich von einzelnen Armen aus verschiedenen Studien davon auszugehen, dass es zwischen den Populationen aus den einzelnen Studien deutliche Unterschiede gibt. Aufgrund der fehlenden Randomisierung der Patientinnen und Patienten können relevante Patientencharakteristika ungleich verteilt sein. Der pU versucht

daher Störgrößen anhand post hoc selektierter Patientencharakteristika mittels Propensity Score Matching anzupassen und stellt sowohl die Daten aus einer gemäß pU „adjustierten Zentralanalyse“, als auch die Daten aus einer nicht balancierten Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben im Dossier dar. Durch das Propensity-Score-Verfahren kann eine fehlende Strukturgleichheit nur bezüglich derjenigen möglichen Einflussfaktoren ausgeglichen werden, die bekannt sind und in allen Studien auch tatsächlich gemessen wurden. Da einige Störgrößen zwischen den Studien ungleich verteilt sind und unklar ist, ob und welche weiteren Störgrößen ungleich verteilt sind, sind die Ergebnisse weiterhin mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Dies gilt umso mehr für die vom pU vorgelegte Analyse, bei der gar keine Einflussfaktoren berücksichtigt sind (vom pU als Sensitivitätsanalyse bezeichnet). Beide vom pU vorgelegten Analysen sind mit einer hohen Unsicherheit behaftet, und es bleibt unklar, ob durch die Adjustierung des pU die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht sogar verringert wird.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens stützt sich der pU auf die Ergebnisse der „adjustierten Zentralanalyse“. Im Rahmen der adjustierten Analyse werden die Patientengruppen mittels „inverse probability of treatment weighting“ gewichtet, wodurch auf beiden Seiten des Vergleichs künstlich erhöhte Fallzahlen entstehen. Daraus resultieren bei der Berechnung des jeweiligen Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio zu schmale Konfidenzintervalle, die eine unangemessen hohe Genauigkeit suggerieren und damit zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet sind. Dies geht aus den Ausführungen des pU zu den Analysen nicht hervor.

Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht, für den Endpunkt Gesamtüberleben aufseiten der Vergleichstherapie ausschließlich die Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank heranzuziehen. Für Fragestellung 2 wäre der Vergleichsarm der Studie ASCEND-5, den der pU nur ergänzend und rein deskriptiv darstellt, ebenso relevant gewesen. Im Vergleich zu den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank unterscheiden sich zudem die Überlebenszeitdaten von Patientinnen und Patienten, die mit Docetaxel oder Pemetrexed behandelt wurden, aus der ASCEND-5-Studie und aus der Flatiron-Health-Datenbank deutlich. Die Patientinnen und Patienten der ASCEND-5-Studie überleben mehr als doppelt so lange wie die Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank (Median: 20,1 vs. 8,7 Monate), was zusätzlich die Aussagekraft des vom pU vorgelegten Effekts aus seiner „adjustierten Zentralanalyse“ infrage stellt.

Abgesehen von der Tatsache, dass die vom pU dargestellten Effekte zum Gesamtüberleben in keinem Fall so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten (siehe weiter unten in diesem Abschnitt), lassen sich die Effekte aufgrund der genannten erheblichen Unsicherheiten auch nicht zuverlässig beurteilen. Ein Zusatznutzen kann deshalb für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 nicht abgeleitet werden.

Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit der Studie PROFILE 1014 zur Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1)

Für Fragestellung 1 führt der pU neben dem Vergleich mit den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zum Endpunkt Gesamtüberleben, zu weiteren Endpunkten einen deskriptiven Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Hierzu hat der pU Ergebnisse der für diese Fragestellung relevanten Teilpopulationen der Alectinib-Studien NP28761 und NP28673 den Ergebnissen für die zweckmäßige Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie aus dem Chemotherapiearm der Studie PROFILE 1014 gegenübergestellt. Effektschätzer mit Konfidenzintervallen und p-Werten legt der pU nicht vor.

Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich kein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie ableiten.

Voraussetzung für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Aussagen zum Zusatznutzen sind auf Basis des Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Als Orientierung zur Einordnung solcher Effekte dienen die im IQWiG-Methodenpapier angegebenen Simulationsergebnisse von Glasziou 2007 [29]. Näherungsweise wird ein Effekt dann als ausreichend groß angesehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant ist und, als geschätztes relatives Risiko (RR) ausgedrückt, der Wert im Bereich von 10 oder höher (beziehungsweise im Bereich von 1/10 oder niedriger) liegt [30]. Darüber hinaus soll das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens 1 der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein.

Um einen solchen Effekt ableiten zu können, müssten zunächst die Studien für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich geeignet sein, Informationen für die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu liefern. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass er nicht allein auf einer systematischen Verzerrung durch die Art des Vergleichs beruhen kann.

Solche als dramatisch einzustufenden Effekte liegen in den vom pU präsentierten Vergleichen auf Basis der beiden Alectinib-Studien und der Studie PROFILE 1014 für keinen der Endpunkte vor. Deshalb kann für Fragestellung 1 aus diesen Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit der Studie ASCEND-5 zur Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2)

Für Fragestellung 2 führt der pU neben dem Vergleich mit den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zum Endpunkt Gesamtüberleben zu weiteren Endpunkten einen deskriptiven Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Hierzu hat der pU Ergebnisse der für diese Fragestellung relevanten Teilpopulationen der Alectinib-Studien

NP28761 und NP28673 den Ergebnissen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed aus dem Chemotherapiearm der Studie ASCEND-5 gegenübergestellt. Effektschätzer mit Konfidenzintervallen und p-Werten legt der pU nicht vor.

Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich kein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Die Studie ASCEND-5 wurde im gleichen Anwendungsgebiet von Alectinib (Crizotinib-vorbehandelte Patientinnen und Patienten) durchgeführt. Die aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erreichen in keinem Fall eine Größenordnung, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließe (siehe weiter oben in diesem Abschnitt).

Einzig bei der objektiven Ansprechrates im zentralen Nervensystem (ZNS-Ansprechrates; CORR) liegt der beobachtete Gruppenunterschied in einer Größenordnung, die sich wahrscheinlich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären lässt. Allerdings ist die vom pU vorgelegte Literatur nicht geeignet, um für die in der Studie erhobenen Endpunkte zum ZNS-Ansprechen, erhoben mittels bildgebender Verfahren nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) zu zeigen, dass sie unmittelbar patientenrelevant sind oder ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen [31-33]. Die Patientenrelevanz der Endpunkte zum ZNS-Ansprechen, inklusive der objektiven Ansprechrates, bleibt daher unklar.

Insgesamt kann daher aus dem vom pU durchgeführten deskriptiven Vergleich von Alectinib mit der Vergleichstherapie Pemetrexed oder Docetaxel unter Verwendung von einzelnen Armen aus unterschiedlichen Studien kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Laufende RCT ALUR

Der pU identifiziert mit seiner Recherche eine derzeit laufende RCT zum direkten Vergleich von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor sowohl mit Crizotinib als auch mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vorbehandelt wurden (Studie ALUR [NCT02604342] [34]). Bis zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA am 27.04.2017 waren dem pU nach die Ergebnisse dieser Studie noch nicht verfügbar und sollten, sofern sie im Laufe des Verfahrens zur Verfügung stehen, nachgereicht werden. Im Studienregister ClinicalTrials.gov ist als Datum der primären Datenanalyse der 26.01.2017 angegeben. Dem Dossier des pU ist jedoch nicht zu entnehmen, warum die Daten der RCT ALUR zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlagen. Vor dem Hintergrund, dass der pU mit der Dossiereinreichung Daten einer direkt vergleichenden Studie ankündigt, die potenziell für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) relevant ist, ist nicht nachvollziehbar, warum er mit dem Dossier einen aufwendigen, aber auf höchst unsicheren Daten beruhenden Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorlegt. Daher ist die

vorliegende Bewertung der Fragestellung 2 auf Basis der vorgelegten Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vermutlich irrelevant.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auf Basis der vom pU vorgelegten Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien kann sowohl für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben) als auch für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen) kein Zusatznutzen für Alectinib im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien abgeleitet werden. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1) und Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich sowohl für Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (Fragestellung 1), als auch für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (Fragestellung 2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Diese Einschätzung weicht vom Vorgehen des pU ab, der sowohl für Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (Fragestellung 1) als auch für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (Fragestellung 2), jeweils einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Alectinib ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 3 keine Daten zum Vergleich von Alectinib mit BSC vor. Er begründet dies damit, dass für die Patientenpopulation, für die BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt (Patientinnen und Patienten, die bereits mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt wurden und für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt), keine Daten aus den Studien zu Alectinib vorlägen und somit keine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet werden könne. Daher hat der pU BSC auch bei der Recherche zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht berücksichtigt.

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Alectinib (Stand zum 24.02.2017)
- bibliografische Recherche zu Alectinib (letzte Suche am 15.02.2017)
- Suche in Studienregistern zu Alectinib (letzte Suche am 08.02.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Alectinib (letzte Suche am 06.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu Alectinib (letzte Suche am 12.05.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 3 keine Daten zum Vergleich von Alectinib mit BSC vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber BSC. Ein Zusatznutzen von Alectinib ist für Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib und einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib bei Erwachsenen mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib und einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Alectinib ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht dem Vorgehen des pU, der für diese Patientenpopulation keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
3	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt für Erwachsene, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung), Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 benennt er eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung. Für Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung), benennt er Docetaxel oder Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapie, während er für Patientinnen und Patienten die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden, für die sich eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed aber nicht eignet (Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung), BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt.

Diesem Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt.

Abweichend vom G-BA benennt der pU jedoch zusätzlich Ceritinib für Erwachsene, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben (Fragestellung 1) und für Erwachsene, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden (Fragestellung 2) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Patientenpopulation der Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt) erweitert er abweichend vom G-BA um Patientinnen und Patienten, für die Ceritinib nicht infrage kommt.

Der pU begründet die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit, dass Ceritinib eine Zulassung für die Zweitlinientherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC habe [35] und durch Leitlinien nach einer Crizotinib-Behandlung empfohlen werde [36-41]. Des Weiteren habe der G-BA im März 2017 einen Zusatznutzen für Ceritinib im gleichen Anwendungsgebiet bestätigt [42]. Der pU gibt an, dass sich somit die Entwicklung in den Therapieempfehlungen seit der Beratung durch den G-BA am 10.02.2016 deutlich verändert hätten und er diese Entwicklungen im Dossier durch die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Ceritinib sowohl bei Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben, als auch für Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen, berücksichtige.

Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Ceritinib als Zweitlinientherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Erwachsenen mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC wird für beide Fragestellungen nicht gefolgt.

Unbestritten ist, dass Ceritinib als Zweitlinientherapie bei Crizotinib-vorbehandelten Erwachsenen mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC zugelassen ist und durch Leitlinien empfohlen wird. Allerdings hat der G-BA sich in der Niederschrift zur Beratung des pU am 10.02.2016, wie dieser im Modul 3 seines Dossiers angibt, explizit zu Ceritinib geäußert und festgestellt, dass Ceritinib noch eine „recht neue Behandlungsoption“ sei, „deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist“. Auch nach erneuter Anfrage beim G-BA aufgrund einer Änderung im Anwendungsgebiet von Alectinib hat dieser nach Angaben des pU am 09.09.2016 bestätigt, dass die Veränderung des Anwendungsgebiets keinen Einfluss auf die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie habe. Der Beschluss des G-BA zum Zusatznutzen von Ceritinib nach Ablauf der Befristung erfolgte am 17.03.2017. Aufgrund des kurzen Zeitraumes, der seit dem Beschluss vergangen ist, ist der Stellenwert von Ceritinib weiterhin unklar.

Insgesamt ist trotz der Erwähnung in den Leitlinien der abschließende Stellenwert von Ceritinib für die Behandlung von Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven Patientinnen und Patienten, die entweder noch keine Chemotherapie erhalten haben (Fragestellung 1) oder für die eine Therapie mit Docetaxel und Pemetrexed infrage kommt (Fragestellung 2), weiterhin unklar. Dem Vorgehen des pU wird daher nicht gefolgt.

Als Konsequenz der Erweiterung der Vergleichstherapie um Ceritinib bei den Fragestellungen 1 und 2 erweitert der pU zusätzlich die Indikation der Fragestellung 3 um die Option Ceritinib in „Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt“. Auch diesem Vorgehen wird – wie oben erläutert – nicht gefolgt und es wird die Indikation bzw. Fragestellung, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt, für die vorliegende Nutzenbewertung angewendet.

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

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, zu bestimmen. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz erfolgen.

Der pU teilt die Patientenpopulation ein in:

- Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0, 1 oder 2 erfolgt der Vergleich von Alectinib gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie oder Ceritinib. Bei Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 kann der Vergleich alternativ zur platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin erfolgen.
- Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden. Hier erfolgt der Vergleich von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib.
- Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt. Hier erfolgt der Vergleich von Alectinib gegenüber BSC.

Bezüglich der Fragestellung und der Einteilung der Patientenpopulationen ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar. Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Ceritinib durch den pU wird jedoch nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Bei der Recherche zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien hat der pU nach eigenen Angaben BSC nicht berücksichtigt, da für die Patientenpopulation, für die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde (Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed nicht infrage kommt), keine Daten aus den Studien zu Alectinib vorlägen und somit keine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet werden könne. Da der pU für diese Fragestellung 3 in Modul 4 A keine Daten vorlegt und auch keinen Zusatznutzen ableitet, wird nachfolgend auf eine weitere Kommentierung der Fragestellung 3 verzichtet.

Einschlusskriterien

Der pU legt jeweils Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von direkt vergleichenden Studien, nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie weiteren Untersuchungen vor. Diesen Ein- und Ausschlusskriterien wird bis auf die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Ceritinib (siehe Abschnitt 2.6.1) gefolgt.

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

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

Im Dossier führt der pU verschiedene Vergleiche unter Verwendung von einzelnen Armen aus unterschiedlichen Studien durch (siehe Abschnitt 2.3.1).

Auf eine Kommentierung der Angaben des pU wird verzichtet, da auf Basis dieser Vergleiche kein Zusatznutzen für Alectinib abgeleitet werden kann (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1).

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE sowie Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat in MEDLINE sowie Embase eine Update-Recherche durchgeführt und diese Suche mit einer tagesgenauen Limitierung im Feld „Publication Date“ ausgeführt. Da dieses Feld nicht immer tagesgenaue Angaben enthält, sondern beispielsweise nur den Monat und das Jahr der Veröffentlichung [43], werden solche Referenzen mit einer tagesgenauen Limitierung nach dem „Publication Date“ nicht erfasst. In diesem Zusammenhang wird empfohlen, für die zeitliche Limitierung von Recherchen nicht das Publikationsdatum, sondern das Erfassungsdatum in der Datenbank zu verwenden [44].

Darüber hinaus ergaben sich bei der Dokumentation der Suchstrategien mehrere Mängel (z. B. MEDLINE S. 649, Zeile 16, Schreibfehler; Embase S. 655, Zeile 18, Syntaxfehler; Embase S. 656, Zeile 21, nicht plausible Trefferzahlen). Dies sind Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag

bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Alectinib identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Die Informationsbeschaffung des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter kommentiert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Alectinib weitestgehend identische Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU separate bibliografische Recherchen zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie sowie zu Gemcitabin, Vinorelbin, Ceritinib, Docetaxel und Pemetrexed durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie in der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Suchen zur Indikation mit übergeordneten Suchbegriffen zum NSCLC eingeschränkt. Durch diese Einschränkung werden Publikationen nicht zuverlässig gefunden, die spezifische Formen des NSCLC (wie das Adenokarzinom der Lunge) nennen.

Der pU hat in den Recherchen in MEDLINE, Embase sowie CENTRAL jeweils einen Suchblock zu einer Vortherapie mit Crizotinib in der Suchstrategie verwendet und diesen mit dem Suchblock zur Indikation durch eine AND-Verknüpfung verbunden.

Der pU hat in MEDLINE sowie Embase eine Update-Recherche durchgeführt und diese Suche mit einer tagesgenauen Limitierung im Feld „Publication Date“ ausgeführt (siehe Ausführungen zum direkten Vergleich).

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie sowie zu Gemcitabin, Vinorelbin, Ceritinib, Paclitaxel, Docetaxel und Pemetrexed durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Alectinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools ergab keine zusätzlich relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie sowie zu Gemcitabin, Vinorelbin, Ceritinib, Docetaxel und Pemetrexed ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da sich auf Basis der vom pU durchgeführten Vergleiche kein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1) und Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2) ableiten lässt.

2.6.2.3.2 Studienpool

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

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine randomisierten oder nicht randomisierten direkt vergleichenden Studien zu Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die noch laufende RCT ALUR hat der pU nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung dem pU nach keine Daten zur Verfügung standen (siehe Abschnitt 2.3.1).

Weitere Untersuchungen

Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben bzw. für die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

In Ermangelung direkt vergleichender Studien hat der pU im Dossier folgende Vergleiche unter Verwendung von einzelnen Armen aus verschiedenen Studien vorgelegt:

- Vergleich Alectinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1)
 - Einen Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben mittels Propensity Score Matching von Teilpopulationen aus den beiden 1-armigen Studien zu Alectinib (NP28673 und NP28761) und Daten aus der Krebsregisterdatenbank Flatiron Health zur platinbasierten Kombinationschemotherapie.
 - Einen deskriptiven Vergleich auf Basis von Teilpopulationen aus den beiden 1-armigen Studien zu Alectinib (NP28673 und NP28761) und dem Arm der platinbasierten Kombinationschemotherapie der Studie PROFILE 1014 (ohne Berücksichtigung der Vorbehandlung: Patientinnen und Patienten waren nicht mit Crizotinib vorbehandelt).
- Vergleich Alectinib vs. Pemetrexed oder Docetaxel (Fragestellung 2)
 - Einen Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben mittels Propensity Score Matching von Teilpopulationen aus den beiden 1-armigen Studien zu Alectinib (NP28673 und NP28761) und Daten aus der Krebsregisterdatenbank Flatiron Health zu Pemetrexed oder Docetaxel.
 - Einen deskriptiven Vergleich auf Basis von Teilpopulationen aus den beiden 1-armigen Studien zu Alectinib (NP28673 und NP28761) und dem Docetaxel- oder Pemetrexed-Arm der Studie ASCEND-5.

Dass der pU in Ermangelung von direkt vergleichenden Studien auf Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien zurückgreift ist nur teilweise nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.3.1).

Insgesamt waren die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten. Eine detaillierte Diskussion der vorgelegten Daten findet sich in Abschnitt 2.3.1.

Kommentar zur Vollständigkeit des Studienpools zu Alectinib

Der pU hat die Untersuchung ML39411 in seiner Studienliste (Modul 4 A, Tabelle 4-33) aufgeführt, sie jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Ergebnisse vorgelegen hätten (Modul 4 A, Tabelle 4-34).

In der Untersuchung ML39411 werden gemäß der Synopse der Studienbeschreibung Daten der beiden 1-armigen Alectinib-Studien NP28673 und NP28761 mit individuellen Patientendaten aus der Datenbank des Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs verglichen [45]. Hierbei werden Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC nach Crizotinib-Versagen eingeschlossen, die entweder noch keine Chemotherapie erhalten haben oder bereits mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt wurden. Diese Fragestellungen entsprechen den Fragestellungen 1 und 2 des vorliegenden Dossiers des pU.

Da der Studienbeginn auf 10/2016 und das Studienende auf 12/2016 datiert sind und es sich um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien – ähnlich zu dem im vorliegenden Dossier herangezogenen Vergleich zur Flatiron-Health-Datenbank – handelt, ist nicht nachvollziehbar, warum für diesen Vergleich die Daten nicht vorliegen.

Neben der Untersuchung ML39411 hat der pU die Studie ASCEND-4 [46,47], die im gleichen Anwendungsgebiet wie die Studie PROFILE 1014 (therapienaive Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC) liegt und damit für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung infrage kommen würde, nicht berücksichtigt. Der pU begründet dies damit, dass die Ergebnisse der Studie ASCEND-4 nicht in einem ausreichenden Detailgrad vorgelegen hätten.

Für die Nutzenbewertung bleibt der Ausschluss der Untersuchung ML39411 sowie der Studie ASCEND-4 jedoch ohne Konsequenz.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt im Dossier Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Die Angaben des pU zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden nicht weiter kommentiert, da sich aus diesen Untersuchungen kein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1) und Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2) ableiten lässt (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen 1-armigen Studien zu Alectinib (NP28761 und NP28673). Dadurch, dass einige Endpunkte im Dossier in einen vergleichenden Kontext gesetzt werden, wird der Evidenzgrad dem pU nach für diese Endpunkte erhöht. Unter dem vergleichenden Kontext versteht der pU den Vergleich der beiden Alectinib-Studien mit den Daten der Flatiron-Health-Datenbank mittels Propensity-Score-Verfahren beim Endpunkt Gesamtüberleben sowie den deskriptiven Vergleich bei den Endpunkten zur Ansprechrate, ZNS-Ansprechrate und zu Nebenwirkungen, da diese Endpunkte von Zulassungsbehörden als aussagekräftig angesehen werden. Er beschreibt die Qualität der beiden 1-armigen Alectinib-Studien als hoch. Für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte beschreibt er jeweils inwieweit sie belastbar interpretierbar sind.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis von Vergleichen unter Verwendung einzelner Arme verschiedener Studien sind allenfalls möglich, wenn der beobachtete Effekt so groß ist, dass er nicht allein auf einer systematischen Verzerrung beruhen kann. Dies ist in den vom pU vorgelegten Analysen nicht der Fall (siehe Abschnitt 2.3.1).

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

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

Für Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (Fragestellung 1) leitet der pU auf der Basis der Ergebnisse des Vergleichs der 1-armigen Studien zu Alectinib (NP28761 und NP28673) mit den Daten der Flatiron-Health-Datenbank (Endpunkt Gesamtüberleben) und des deskriptiven Vergleichs mit dem Chemotherapiearm der Studie PROFILE 1014 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie ab. Er leitet darüber hinaus einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Ceritinib ab, obwohl er für diesen Vergleich keine Daten vorlegt.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt (Fragestellung 2), leitet der pU ebenfalls auf Basis der Ergebnisse des Vergleichs der 1-armigen Studien zu Alectinib mit den Daten der Flatiron-Health-Datenbank (Endpunkt Gesamtüberleben) und des deskriptiven Vergleichs mit dem Docetaxel- bzw. Pemetrexed-Arm der Studie ASCEND-5 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed ab. Gegenüber Ceritinib beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des Vergleichs der beiden Alectinib-Studien mit dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5.

Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Fragestellung 3), beansprucht der pU keinen Zusatznutzen. Für diese Population hat er keine Daten vorgelegt.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nur für Fragestellung 3 gefolgt. Aus den vom pU vorgelegten Vergleichen gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Chemotherapie (Fragestellung 1) bzw. Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2) kann aus den in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Vergleiche gegenüber Ceritinib sind nicht geeignet, um Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da Ceritinib nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass Daten aus RCTs zu Alectinib im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien noch nicht vorlägen. Insbesondere bezieht sich der pU hier auf die identifizierte RCT ALUR. Daher verwende der pU im vorliegenden Dossier die „bestverfügbare Evidenz“, die „derzeit in Form von 2 interventionellen, nicht-vergleichenden, einarmigen Studien“ (NP28761 und NP28673) vorläge.

Die Begründung des pU ist nachvollziehbar. Allerdings bleibt unklar, warum die Daten aus der RCT ALUR zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlagen (siehe Abschnitt 2.3.1).

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

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

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des Lungenkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Alectinib als erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden [28].

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten mit dem Stadium IIIB/IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [48].

Diese Zielpopulation unterteilt sich in folgende Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (ECOG-PS 0, 1 oder 2). Für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 hat der G-BA eine zusätzliche alternative zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben.
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen.
- Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Aussage des pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf unter anderem hinsichtlich einer Verbesserung der Prognose und der Lebensverlängerung, der Reduktion tumorbedingter Symptome, des Erhalts der Lebensqualität und dauerhaft wirksamer Therapien von Hirnmetastasen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017. Mithilfe der 13. Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) des Statistischen Bundesamtes [49] und vom pU prognostizierten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des Lungenkrebses auf Basis der Daten des Robert Koch-Instituts aus den Jahren 2003 bis 2013 (RKI) [50] ermittelt er 61 443 inzidente Patientinnen und Patienten im Jahr 2017.

Über 6 Rechenschritte grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation laut Fachinformation ein. Dabei berechnet er jeweils einen Anteilswert als plausibelsten Wert. Zusätzlich bildet er in jedem Rechenschritt unter Verwendung von alternativen Quellen eine Unter- und Obergrenze, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen:

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil von 82,5 % für Männer und 78,2 % für Frauen mithilfe von Daten zum Lungenkarzinom aus den Jahren 2009 bis 2014 der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [51]. Es ergibt sich eine Anzahl von 49 735 inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die der pU als plausibelsten Wert ausweist.

Zusätzlich weist er eine Spanne von 77,49 bis 83,59 % für Männer und 70,56 bis 81,30 % für Frauen aus, basierend auf Daten einzelner Landeskrebsregister, die zwischen 2009 bis 2013 gemeldet wurden [52].

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

Den Anteil der Patientengruppe in Stadium IIIB/IV von 60,15 % ermittelt der pU aus Daten zum Lungenkarzinom aus den Jahren 2011 bis 2014 der ADT (29 916 Patientinnen und Patienten) [53].

Der pU berichtet des Weiteren von gezielten Anfragen bei verschiedenen epidemiologischen Krebsregistern und weist zusätzlich eine Spanne von 59,73 bis 65,10 % aus [52].

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

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

Zunächst bestimmt der pU den Anteil der inzidenten Patientinnen und Patienten, die im Stadium I, II oder IIIA diagnostiziert werden (18,3 %, 8,4 % und 13,1 %, insgesamt 39,85 %). Dazu dient ihm dieselbe Quelle der ADT aus Rechenschritt 2 [53]. Anschließend ermittelt er für jedes dieser Stadien den Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln. Dazu zieht der pU eine Studie heran, die zwischen 2002 und 2005 diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in einer Region Italiens untersuchte [54]. Es wurden 760 Patientinnen und Patienten, davon 95 % mit NSCLC, mit Stadium I, II oder IIIA operativ behandelt und mit einer medianen Beobachtungszeit von 4,1 Jahren auf Fernmetastasen beobachtet. 27,2 % der Patientinnen und Patienten im Stadium I, 45,1 % im Stadium II und 49,4 % im Stadium IIIA bekamen während der

Beobachtungszeit Fernmetastasen. Folglich weist der pU als plausibelsten Wert einen Anteil von 15,26 % ($18,3 \% \times 27,2 \% + 8,4 \% \times 45,1 \% + 13,1 \% \times 49,4 \%$) von Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung Fernmetastasen aufweisen, aus.

Für die Untergrenze einer Spanne dient dem pU eine Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [55]. Er entnimmt die kumulative Inzidenz von 34,8 % für Patientinnen und Patienten mit NSCLC ohne Fernmetastasen, die innerhalb von 4 Jahren als erstes Progressionsereignis Metastasen entwickeln. Zusammen mit dem obigen Anteil von 39,85 % der inzidenten Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium ergibt sich ein Anteil von 13,87 % ($39,85 \% \times 34,8 \%$) als Untergrenze für diesen Rechenschritt. Mit 16,66 % bildet der pU eine Obergrenze mit der Differenz ($\pm 1,39 \%$) zum plausibelsten Wert (15,26 %) wie die Untergrenze.

Abschließend überträgt der pU den Anteil auf einen Mittelwert der von ihm selbst prognostizierten inzidenten Patientinnen und Patienten mit NSCLC, gebildet aus den letzten 4 Jahren (2013 bis 2016). Er bestimmt somit 7115 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2017 von einem frühen in ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium übergehen.

Durch die Addition von Schritt 2) und 3) ergeben sich laut pU insgesamt 37 031 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Jahr 2017 als plausibelster Wert.

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

Der pU bestimmt einen Anteil von 5 %, den er aus einer Publikation zu einer großen Beobachtungsstudie aus Frankreich entnimmt [56]. Die Publikation berichtet von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die zwischen 2012 und 2013 auf Mutationen getestet wurden. Zusätzlich weist der pU eine Spanne von 2 bis 7 % aus, die einem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zugrunde liegt [57-59].

5) Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie

Der pU verweist in diesem Rechenschritt ebenfalls auf abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren und ermittelt daraus einen Anteil von 78,5 % [60-62]. Zusätzlich bestimmt er eine Untergrenze von 76,9 %, die er einer europäischen Beobachtungsstudie (EPICLIN-Lung-Studie) mit deutschen Patientinnen und Patienten entnimmt [63]. Eine Obergrenze fehlt laut pU aus Mangel an belastbaren Daten.

Der pU gibt an, dass er keine weiteren Therapielinien berücksichtigt. Er berechne daher die maximal verfügbare Zielpopulation mit Patientinnen und Patienten, die Crizotinib als einzige Vortherapie erhalten haben.

6) Patientinnen und Patienten, die nach einer Erstlinientherapie für eine weitere Therapie infrage kommen

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die nach einer Erstlinientherapie mit Crizotinib für eine weitere Therapie infrage kommen, zieht der pU die Studie PROFILE 1014 zu Crizotinib heran und zitiert das entsprechende Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizotinib (Neubewertung nach Fristablauf) [23]. Mithilfe der Daten zum medianen progressionsfreien Überleben und der 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit schätzt der pU, dass ein Anteil von 31,4 % dieser Patientinnen und Patienten verstirbt, bevor sie in der nächsten Therapielinie weiterbehandelt werden können. Somit kommen 68,6 % der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie mit Crizotinib für die nächste Therapielinie infrage.

Zusätzlich bildet der pU mithilfe dieser Studie eine Spanne von 59,5 bis 76,1 %.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,1 % ergeben sich laut pU maximal 858 (264 bis 1477) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Eine Unterteilung der Zielpopulation nach den Fragestellungen nimmt der pU nicht vor. Er begründet dies mit fehlenden Daten für die deutsche Versorgungssituation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland für die Zielpopulation ist unsicher. Die vom pU ermittelten Anteilswerte aus den Rechenschritten 1), 2), 4) und 5) liegen im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC überwiegend in einem plausiblen Bereich. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation aufgegriffen:

Der pU schätzt die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2017 als Ausgangsbasis für seine Berechnungen auf 61 443 Patientinnen und Patienten. Damit liegt diese höher als die Prognose des RKI für das Jahr 2020 mit 59 900 Neuerkrankungen, bei einem Anstieg der Erkrankungsfälle bis 2020 [64].

Zu Rechenschritt 3):

In den bisherigen Dossierbewertungen stellten folgende Größen die Grundlage für die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit Vortherapie dar: die 5-Jahres-Prävalenz als Untergrenze bzw. die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz des Vorjahres und der Inzidenz des aktuellen Jahres als Obergrenze. Die Wahl der Obergrenze erfolgte unter der Annahme, dass im Betrachtungsjahr sowohl alle inzidenten Patientinnen und Patienten des aktuellen Jahres als auch alle prävalenten Patientinnen und Patienten aus dem Vorjahr prinzipiell eine Folgetherapie erhalten können.

Die bisherige Herleitung wird nun durch das aktuelle Vorgehen des pU präzisiert: Zu den neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium als Ausgangsbasis addiert der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die in früheren Stadien diagnostiziert wurden und im aktuellen Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium übergehen, (siehe Rechenschritt 3). Dabei werden Patientinnen und

Patienten aus dem Vorjahr mit Stadium IIIB oder IV, die im aktuellen Betrachtungsjahr für eine Behandlung mit Alectinib infrage kommen, nicht berücksichtigt. Insgesamt ist dieses methodische Vorgehen grundsätzlich nachvollziehbar. Es ergeben sich bei der Anteilsberechnung durch die herangezogene Studie Consonni et al [54] jedoch folgende Unsicherheiten:

Es werden Patientinnen und Patienten im Stadium I, II und IIIA erfasst, die im Zeitverlauf Fernmetastasen aufweisen, also in das Stadium IV übergehen. Es fehlen damit diejenigen in der Anteilsberechnung, die im Krankheitsverlauf in das Stadium IIIB eintreten und im Betrachtungszeitraum das Stadium IV nicht erreichen und somit für die Zielpopulation infrage kommen. Zudem wurden die Daten regional in Italien erhoben von 760 Patientinnen und Patienten, die sich einer Operation unterzogen. An dieser Stelle ist von Unsicherheit zur Spezifität und Repräsentativität des Anteils auszugehen.

Auch das Hinzuziehen von Daten des TRM für die Bildung einer Spanne beinhaltet Unsicherheiten. Zum einen verwendet der pU einen Anteil gewonnen aus Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen, d. h. inklusive derer im Stadium IIIB, die schon für die Zielpopulation infrage kommen. An dieser Stelle wäre eine Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten erforderlich, die im Krankheitsverlauf erst in das Stadium IIIB übergehen. Zum anderen erfassen die Daten Metastasen nur als erstes Progressionsereignis. Metastasen, die erst später im Krankheitsverlauf auftreten, werden nicht gezählt. Außerdem berichtet das TRM selbst, dass „die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund einer Untererfassung unterschätzt sein kann [55]“. Zudem stellt die Quelle eine kumulative Inzidenz bis zu 15 Jahren bereit. Der pU entnimmt nur die kumulative Inzidenz nach 4 Jahren.

Zu Rechenschritt 6):

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine weitere Therapie infrage kommen, berechnet der pU auf Grundlage von Daten aus einer randomisierten klinischen Studie zu Crizotinib. Epidemiologische Daten können aus dieser Studienart nur bedingt abgeleitet werden, um generelle Aussagen zum Krankheitsverlauf der Patientengruppe zu treffen.

Die Dossierbewertung zu Ceritinib aus dem Jahr 2016 befasste sich mit einem ähnlichen Indikationsgebiet [58]. Dabei wurde eine maximale Anzahl von 318 bis 2066 Patientinnen und Patienten neu berechnet, die in einer 2. Therapielinie behandelt wurden. Im Vergleich dazu ist insbesondere die Obergrenze der aktuell vom pU berechneten Anzahl von 264 bis 1477 Patientinnen und Patienten, die für eine Zweitlinie infrage kommen, niedriger. Es ist davon auszugehen, dass dies sowohl der Unsicherheit der Datenlage als auch den unterschiedlichen Annahmen in den Dossiers geschuldet ist. Hier ist insbesondere die unterschiedliche Herangehensweise zur Herleitung der Zielpopulation (Prävalenz- versus Inzidenzansatz) zu erwähnen. Die Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation befindet sich bei einem Vergleich mit der oben genannten Dossierbewertung und trotz der erwähnten

Unsicherheiten insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Es ist davon auszugehen, dass eine präzisere Schätzung zurzeit nicht möglich ist.

Wie der pU erwähnt, ist von einer maximalen Obergrenze für die Zielpopulation auszugehen, da die Annahme getroffen wird, dass alle Patientinnen und Patienten in der 1. Therapielinie mit Crizotinib behandelt werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz des Lungenkarzinoms aus. Damit steigt auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Es wurden folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt zur Behandlung des ALK-positiven lokal fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben.
 - Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
 - oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [65])
 - Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2; alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung:
 - Monotherapie mit Gemcitabin
 - oder

- Monotherapie mit Vinorelbin
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen:
 - Docetaxel
 - oder
 - Pemetrexed
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen:
 - Best supportive Care

Als Best supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU um Ceritinib nicht gefolgt wird (siehe Abschnitt 2.6.1), werden die diesbezüglichen Angaben des pU in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [28,66-71].

Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von einem Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Carboplatin-haltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC wird laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [65]. Für den Behandlungsmodus von Carboplatin in den Kombinationstherapien legt der pU eine 3-wöchige Zyklusdauer fest. Des Weiteren geht der pU bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [28,66-71].

Alectinib wird 2-mal täglich oral mit 600 mg appliziert.

Der Verbrauch der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [72].

Den Verbrauch für Carboplatin mit maximal 500 mg / m² KOF entnimmt der pU der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [65].

Sowohl für Carboplatin als auch für Paclitaxel setzt der pU Durchstechflaschen mit Wirkstoffmengen an, die eine möglichst geringe Anzahl an Durchstechflaschen pro Gabe erfordern. Wirtschaftlichere Alternativen benötigen eine größere Anzahl an Durchstechflaschen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Alectinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2017 wieder. Für Docetaxel und Vinorelbin verwendet der pU nicht die wirtschaftlichsten Präparate nach Abzug der Apotheken- und Herstellerrabatte.

Für Carboplatin setzt der pU Preise eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie keine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben hat und somit in diesem Falle nicht verordnungsfähig ist [65].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich überwiegend aus den Fachinformationen [28,66-71,73].

Für die Berechnung der Kosten von Dexamethason in der Prämedikation bei Pemetrexed bzw. Paclitaxel verwendet der pU keinen Festbetrag.

Der pU setzt Kosten gemäß des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für eine praxisklinische Betreuung (EBM-Ziffer: 01510, 01511, oder 01512) und für eine Infusion (EBM-Ziffer: 02100 oder 02101) gleichzeitig an, obwohl eine Abrechnung beider Ziffern in derselben Sitzung ausgeschlossen ist.

Der pU berechnet korrekt die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Alectinib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 103 600,89 €. Diese beinhalten Kosten für Arzneimittel und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben sind plausibel.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten sämtlicher Therapien mit Vinorelbin (Ausnahme: Kombinationstherapie mit Carboplatin) und mit Docetaxel sind überschätzt, da der pU für diese Wirkstoffe nicht die wirtschaftlichsten Packungen wählt. Die Arzneimittelkosten sämtlicher Kombinationstherapien mit Carboplatin sind unterschätzt (Ausnahme: Kombinationstherapie mit Docetaxel), da der pU keine zugelassenen Herstellerpräparate für Carboplatin gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [65] verwendet. Alle anderen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind zu hoch angesetzt, da sich angesetzte EBM-Ziffern gegenseitig ausschließen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Der pU stellt die Kosten für BSC mithilfe der Tagespauschale (225 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [74]. Die Jahrestherapiekosten weist er in Höhe von 82 125 € aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass nicht alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation mit Alectinib behandelt werden. Er führt dabei verschiedene Gründe auf wie z. B. die Teilnahme an klinischen Studien sowie die fehlende Testung auf eine ALK-Translokation.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation befinden sich trotz Unsicherheiten insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Der pU differenziert die Zielpopulation nicht weiter nach Fragestellungen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Alectinib sind plausibel.

Für die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien werden folgende Aussagen getroffen:

Die Arzneimittelkosten der Therapien mit Vinorelbin (Ausnahme: Kombinationstherapie mit Carboplatin) und mit Docetaxel sind überschätzt, da der pU für diese Wirkstoffe nicht die wirtschaftlichsten Packungen wählt. Die Arzneimittelkosten sämtlicher Kombinationstherapien mit Carboplatin sind unterschätzt (Ausnahme: Kombinationstherapie mit Docetaxel), da der pU keine zugelassenen Herstellerpräparate für Carboplatin gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [65] verwendet. Alle anderen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind zu hoch angesetzt, da sich angesetzte EBM-Ziffern gegenseitig ausschließen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastischen-Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer [NSCLC]) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	Docetaxel oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

3	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b	Kommentar
Alectinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ^a , davon	858 (264 bis 1477)	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation befinden sich trotz Unsicherheiten insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Der pU differenziert die Zielpopulation nicht weiter nach Fragestellungen.
	Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben, davon	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen	keine Angabe	
<p>a: Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Fachinformation zuvor mit Crizotinib behandelt. b: Angaben des pU ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^b	Kommentar
Alectinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC	103 600,89 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Cisplatin + Docetaxel Gemcitabin Paclitaxel Pemetrexed Vinorelbin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (ECOG-PS 0, 1 oder 2)	30 930,65 bis 31 021,60 ^d	Die Arzneimittelkosten der Therapien mit Vinorelbin (Ausnahme: Kombinationstherapie mit Carboplatin) und mit Docetaxel sind überschätzt, da der pU für diese Wirkstoffe nicht die wirtschaftlichsten Packungen wählt. Die Arzneimittelkosten sämtlicher Kombinationstherapien mit Carboplatin sind unterschätzt (Ausnahme: Kombinationstherapie mit Docetaxel), da der pU keine zugelassenen Herstellerpräparate für Carboplatin gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [65] verwendet. Alle anderen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind zu hoch angesetzt, da sich angesetzte EBM-Ziffern gegenseitig ausschließen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Carboplatin + Docetaxel Gemcitabin Paclitaxel Pemetrexed Vinorelbin		17 206,55 bis 17 765,34 ^d	
		31 987,37 bis 32 078,32 ^d	
		79 089,15 bis 79 180,10 ^d	
		15 859,30 bis 17 156,91 ^d	
		35 401,99 ^d	
		21 498,88 ^d	
		37 012,40 ^d	
		83 381,48 ^d	
		19 894,42 bis 21 101,08 ^d	
Gemcitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (ECOG-PS 2)	10 933,26 ^d	
Vinorelbin		14 809,08 bis 16 654,56 ^d	
Docetaxel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen	25 209,13 ^d	
Pemetrexed		73 176,22 ^d	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^b	Kommentar
BSC	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen	82 125,00	Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.
<p>a: Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Fachinformation zuvor mit Crizotinib behandelt. b: Angaben des pU. c: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. d: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Alecensa muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs eingeleitet und überwacht werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Alecensa soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung mit Alecensa erforderlich machen. Die Dosis sollte abhängig von der Verträglichkeit in Schritten von 150 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Alecensa sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn Patienten die Dosis von 300 mg zweimal täglich nicht vertragen.

- *Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Alecensa bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.*
- *Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Da jedoch die Elimination von Alecensa über die Nieren vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa bei Patienten ≥ 65 Jahren deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei älteren Patienten hin. Es liegen keine Daten zu Patienten > 80 Jahren vor.*

- *Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren liegen keine Daten vor.*
- *Es liegen keine Daten zu Patienten mit einem Körpergewicht von über 130 kg vor.*

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- *Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa und CYP3A-Induktoren bzw. CYP3A-Inhibitoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren oder starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.*
- *Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und Protonenpumpeninhibitoren oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, sind keine Dosisanpassungen erforderlich.*
- *Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und P-gp-Substraten bzw. BCRP-Substraten wird eine angemessene Überwachung empfohlen.*
- *Für gleichzeitig angewendete CYP3A-Substrate ist keine Dosisanpassung erforderlich. Das Risiko einer Induktion von CYP2B6 und PXR-regulierten Enzymen, abgesehen von CYP3A4, ist nicht vollkommen auszuschließen. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein.“*

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Hoffmann-La Roche. A phase I/II study of the ALK inhibitor CH5424802/RO5424802 in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer previously treated with crizotinib; study NP28761/AF-002JG; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
4. Hoffmann-La Roche. A phase I/II study of the ALK inhibitor CH5424802/ RO5424802 in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer previously treated with crizotinib; study NP28761/AF-002JG; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.
5. Hoffmann-La Roche. A phase I/II study of the ALK inhibitor CH5424802/ RO5424802 in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer previously treated with crizotinib; study NP28761; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
6. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 234-242.
7. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1119-1128.
8. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(34): 4079-4085.
9. Hoffmann-La Roche. A study of CH5424802/RO5424802 in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.05.2017 [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01871805>.
10. Hoffmann-La Roche. A phase I/II study of the ALK inhibitor CH5424802/RO5424802 in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer previously treated with crizotinib; study NP28761; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
11. Hoffmann-La Roche. A phase I/II study of the ALK inhibitor CH5424802/RO5424802 in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer previously treated with crizotinib; study NP28761; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

12. Roche. 90-day safety update report for alectinib (RO5424802) [unveröffentlicht]. 2015.
13. Roche. Section 2.5: clinical overview addendum; alectinib; day 120 responses; study NP28761/NP28673 [unveröffentlicht]. 2016.
14. Roche. EU safety update report for alectinib (RO5424802); day 120 responses; study NP28761/NP28673 [unveröffentlicht]. 2016.
15. Hoffmann-La Roche. An open-label, non-randomized, multicenter phase I/II trial of RO5424802 given orally to non-small cell lung cancer patients who have ALK mutation and who have failed crizotinib treatment: study NP28673; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
16. Hoffmann-La Roche. An open-label, non-randomized, multicenter phase I/II trial of RO5424802 given orally to non-small cell lung cancer patients who have ALK mutation and failed crizotinib treatment: study NP28673; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.
17. Hoffmann-La Roche. An open-label, non-randomised, multicenter phase I/II trial of RO5424802 given orally to non-small cell lung cancer patients who have ALK mutation and failed crizotinib treatment; study NP28673; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
18. Ou SHI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JCH, Hughes B et al. Alectinib in crizotinib-refractory alk-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 661-668.
19. Hoffmann-La Roche. A study of RO5424802 in patients with non-small cell lung cancer who have ALK mutation and failed crizotinib treatment: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.05.2017 [Zugriff: 20.06.2017].
URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801111>.
20. Hoffmann-La Roche. An open-label, non-randomized, multicenter phase I/II trial of RO5424802 given orally to non-small cell lung cancer patients who have ALK mutation and who have failed crizotinib treatment; study NP28673; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
21. Hoffmann-La Roche. An open-label, non-randomized, multicenter phase I/II trial of RO5424802 given orally to non-small cell lung cancer patients who have ALK mutation and who have failed crizotinib treatment; study NP28673; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
22. Hoffmann-La Roche. Comparative effectiveness analysis of ALK-positive non-small cell lung cancer patients following progression with crizotinib: a comparison of alectinib single arm phase II data and chemotherapy real-world data [unveröffentlicht]. 2017.

23. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 18.12.2015 [Zugriff: 21.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf.
24. Pfizer. A clinical trial testing the efficacy of crizotinib versus standard chemotherapy pemetrexed plus cisplatin or carboplatin in patients with alk positive non squamous cancer of the lung (PROFILE 1014): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2017 [Zugriff: 07.07.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01154140>.
25. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014; 371(23): 2167-2177.
26. Novartis Pharmaceuticals. LDK378 versus chemotherapy in ALK rearranged (ALK positive) patients previously treated with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2016 [Zugriff: 21.06.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112>.
27. Novartis Pharma. Ceritinib (Zykadia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 27.09.2016 [Zugriff: 21.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf.
28. Roche. Alecensa: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
31. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol 2015; 33(9): 1008-1014.
32. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008; 3(1): 30-36.

33. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13(Suppl 2): 19-21.
34. Hoffmann-La Roche. Alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) participants previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.05.2017 [Zugriff: 23.06.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604342>.
35. Novartis Pharma. Zykadia 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 06.07.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
36. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. In: *Onkopedia Leitlinie*. 11.2016 [Zugriff: 07.03.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@/@/view/html/index.html>.
37. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v1-v27.
38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer; version 5.2017 [online]. 31.03.2017 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <http://www.nccn.org/professionals>.
39. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathway: treating non-small-cell lung cancer [online]. 01.2017 [Zugriff: 07.03.2017]. URL: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>.
40. Garcia-Campelo R, Bernabe R, Cobo M, Corral J, Coves J, Domine M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(12): 1020-1029.
41. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3488-3515.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 25.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259.pdf.
43. National Center for Biotechnology Information. PubMed help: Publication Date [DP] [online]. 25.05.2017 [Zugriff: 12.06.2017]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/#pubmedhelp.Publication_Date_DP.

44. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness: version 1.1 [online]. 12.2016 [Zugriff: 17.02.2017].
URL: http://eunethta.eu/sites/default/files/Guideline_Information_Retrieval_V1-1.pdf.
45. Hoffmann-La Roche. Comparative outcomes of alectinib treated patients to nonalectinib treated German patients (RWD cohort) on advanced ALK+ non-small cell lung cancer patients [unveröffentlicht]. 2016.
46. Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, 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* 2017; 389(10072): 917-929.
47. Novartis Pharmaceuticals. LDK378 versus chemotherapy in previously untreated patients with ALK rearranged non-small cell lung cancer: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.11.2016 [Zugriff: 07.07.2017].
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01828099>.
48. Wittekind C. TNM-System 2010: zur 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Pathologie* 2010; 31(5): 331-332.
49. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2015 [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.03.2017].
URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Lunge (C33-C34); Inzidenz; Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner [online]. 11.2016 [Zugriff: 26.01.2017].
URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390.
51. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Histologie des Lungenkrebses in den Jahren 2000-2014 [persönliche Kommunikation]. 2016.
52. Roche. Technische Beschreibung epidemiologisches Modell Alectinib. 2017.
53. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Stadienverteilung des NSCLC in den Jahren 2000-2014 [persönliche Kommunikation]. 2016.
54. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(6): djv059.
55. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; Überleben [online]. 09.2016 [Zugriff: 25.03.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.

56. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387(10026): 1415-1426.

57. Novartis Pharma. Ceritinib (Zykadia): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC); zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 09.2016 [Zugriff: 25.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1686/2016-09-27_Modul3A_Ceritinib.pdf.

58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-62 [online]. 22.12.2016 [Zugriff: 23.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 471). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-62_Ceritinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 22.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf.

60. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 19.12.2014 [Zugriff: 10.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.

61. Lilly Deutschland. Ramucirumab (Cyramza): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Kombinationstherapie mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 02.2016 [Zugriff: 10.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1381/2016-02-23_Modul3A_Ramucirumab.pdf.

62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 01.09.2016 [Zugriff: 10.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.
63. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461.
64. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 08.06.2016 [Zugriff: 09.02.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>.
66. Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 14.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
67. Onkovis. Doce onkovis 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 02.06.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
68. Lilly. Gemzar: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 14.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
69. Haemato Pharm. Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2013 [Zugriff: 10.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
70. Lilly. ALIMTA: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 14.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
71. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 14.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
72. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 05.08.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
73. Medac. Carbomedac 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 16.06.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

74. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online].

URL: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf.

Anhang A– Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien**

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NP28761	nicht randomisiert, 1-armig	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasierendem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind und einen ECOG-PS von 0 bis 2 haben	Alectinib (N = 87) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (n = 23) ▪ Patientinnen und Patienten, die mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen (n = 46) 	<u>Screening:</u> 28 Tage vor der ersten Studienmedikation <u>Behandlung:</u> bis zum Progress, Tod oder Studienabbruch, Rückzug der Einwilligungserklärung, Sicherheitsrisiken, Therapieabbruch durch Prüffärztin oder Prüfarzt oder auf Patientenwunsch <u>Beobachtung:</u> Sicherheit: 28 Tage nach der letzten Studienmedikation Überleben: alle 8 Wochen bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende	27 Studienzentren in Kanada und USA 05/2012–laufend Datenschnitte: 24.10.2014 (primäre Analyse) und 27.04.2015 (Sicherheitsdaten; FDA) Datenschnitt der vorgelegten Analyse: 22.01.2016 (Sicherheitsdaten; EMA)	primär: objektive Ansprechrates (IRC beurteilt) sekundär: Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NP28673	nicht randomisiert, 1-armig	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasierendem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind und einen ECOG-PS von 0 bis 2 haben	Alectinib (N = 138) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (n = 28) ▪ Patientinnen und Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen (n = 103) 	<u>Screening:</u> 28 Tage vor der ersten Studienmedikation <u>Behandlung:</u> bis zum Progress, Tod oder Studienabbruch, Rückzug der Einwilligungserklärung, Sicherheitsrisiken, Therapieabbruch durch Prüferärztin oder Prüferarzt oder auf Patientenwunsch <u>Beobachtung:</u> Sicherheit: 28 Tage nach der letzten Studienmedikation Überleben: alle 3 Monate bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende	56 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Luxemburg, Niederlande, Republik Korea, Russische Föderation, Schweden, Singapur, Spanien, Taiwan, USA 06/2013–laufend Datenschnitte: 18.08.2014; 08.01.2015; Datenschnitt der vorgelegten Analyse: 01.02.2016	primär: objektive Ansprechrates (IRC beurteilt) sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Flatiron-Health-Datenbank	retrospektive Fallserie	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasierendem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind	k. A. (N = k. A.) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation: ▪ Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben (n = 29) ▪ Patientinnen und Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen (n = 17)	<u>Screening:</u> k. A. <u>Behandlung:</u> k. A. <u>Beobachtung:</u> k. A.	240 Zentren in den USA Diagnose zwischen 01/2011 und 12/2014 Follow-up: bis 02/2016	primär: Gesamtüberleben
PROFILE 1014	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Crizotinib (N = 172) ^{b, c} Chemotherapie (N = 171) ^c Davon: Pemetrexed + Cisplatin (n = 91) Pemetrexed + Carboplatin (n = 78)	<u>Screening:</u> ≤ 28 Tage vor der Randomisierung <u>Behandlung:</u> bis zum Tumorprogress, Tod, Sicherheitsbedenken oder Patientenwunsch. ▪ Crizotinib: keine maximale Behandlungsdauer ▪ Chemotherapie: maximal 6 Zyklen à 21 Tage <u>Beobachtung:</u> bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	169 Zentren weltweit 01/2011–11/2016 Datenschnitt der primären Analyse am 30.11.2013	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASCEND-5	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die bereits mit 1 oder 2 Chemotherapien (mind. 1 platinbasierten) sowie Crizotinib vorbehandelt sind und mit einem ECOG-PS \leq 2	Ceritinib (N = 115) ^b Chemotherapie (N = 116) Davon: Pemetrexed (N = 40) ^d Docetaxel (N = 73) ^d	<u>Screening:</u> 28 Tage <u>Behandlung:</u> bis zur Tumorprogression ^e , inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Therapieabbruch durch Prüferärztin oder Prüferarzt / Patientin oder Patient oder Tod <u>Beobachtung:</u> endpunktspezifisch, maximal bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach ca. 196 Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unterschieds für das Gesamtüberleben	99 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Republik Korea, Libanon, Niederlande, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA 06/2013–laufend Datenschnitt der Primäranalyse zum 26.01.2016	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Im Crizotinib-Arm wurde 1 Patient nicht behandelt und im Kontrollarm wurden 2 Patienten nicht behandelt.</p> <p>d: 3 Patienten mit Randomisierung zur Chemotherapie erhielten keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation.</p> <p>e: Auch nach der Progression konnten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüferarztes weiterhin von einer Therapie profitierten. Für Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm bestand bei Nachweis einer Tumorprogression außerdem die Möglichkeit zu einem Wechsel auf die Behandlung mit Ceritinib.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IRC: unabhängiges Reviewkomitee; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis;</p>						

Interventionscharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien

Studie	Alectinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie	Vor- und Begleitmedikation
NP28761	<p>Alectinib oral, 2-mal täglich 600 mg</p> <p>an Tag 1 bis 21 eines 21-tägigen Zyklus 30 min nach Frühstück und Abendessen</p>	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Behandlung mit Crizotinib mit 1-wöchiger Auswaschphase <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A Induktoren oder Inhibitoren innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Vortherapie vor Beginn der Studienmedikation ▪ Medikamente, die das QTc-Intervall verlängern innerhalb von 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation ▪ zytotoxische Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Vortherapie vor Beginn der Studienmedikation ▪ Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation ▪ vorherige Therapie mit einem anderen ALK-Inhibitor als Crizotinib ▪ Einnahme von Kortikosteroiden zur Behandlung von ZNS-Metastasen innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Substrate des BCRP- oder P-gp Transporters, Inhibitoren des P-gp Transporters sowie Medikationen, die über CYP3A und CYP2C8 metabolisiert werden und solche, die einen engen therapeutischen Index (z. B. Digoxin, Methotrexat) haben, sollten mit Vorsicht verwendet bzw. vermieden werden ▪ Paracetamol bis 2 g/Tag und Aspirin bis 325 mg/Tag ▪ inhalierte Kortikosteroide; systemische Kortikosteroide bis 20 mg Prednisolon Äquivalent/Tag ▪ Antiemetika, Antidiarrhoika und Laxativa ▪ Transfusion roter Blutzellen, wenn klinisch indiziert ▪ Knochenmark koloniestimulierende Faktoren, wenn klinisch indiziert (die prophylaktische Anwendung ist nicht erlaubt) ▪ andere Begleitbehandlungen, wenn diese klinisch angezeigt sind <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A Induktoren oder Inhibitoren ▪ Medikamente, die das QTc-Intervall verlängern ▪ andere antineoplastische Therapien ▪ Strahlentherapie, mit Ausnahme der palliativen Behandlung von Knochenläsionen oder zur Schmerzkontrolle ▪ systemische Immunsuppressiva, zytotoxische oder chemotherapeutische Behandlungen, Ergot-Derivate, Probenecid und Gallensäurebinder ▪ andere experimentelle Medikationen (außer während der Nachbeobachtung)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Alectinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie	Vor- und Begleitmedikation
NP28673	<p>Alectinib oral, 2-mal täglich 600 mg</p> <p>an Tag 1 bis 21 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>30 min nach Frühstück und Abendessen</p>	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Behandlung mit Crizotinib mit 1-wöchiger Auswaschphase sowie bei chemotherapeutischer Vorbehandlung mindestens 1 platinbasierte Chemotherapie <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A Induktoren oder Inhibitoren innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Vortherapie vor Beginn der Studienmedikation ▪ Medikamente, die das QTc-Intervall verlängern innerhalb von 2 Wochen vor der 1. Studienmedikation ▪ Einnahme von Kortikosteroiden zur Behandlung von ZNS-Metastasen innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation ▪ vorherige Therapie mit einem anderen ALK-Inhibitor als Crizotinib ▪ zytotoxische Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Substrate des BCRP- oder P-gp Transporters, Inhibitoren des P-gp Transporters sowie Medikationen, die über CYP3A und CYP2C8 metabolisiert werden und solche, die einen engen therapeutischen Index (z. B. Digoxin, Methotrexat) haben, sollten mit Vorsicht verwendet bzw. vermieden werden ▪ Antikoagulanzen und Antithrombotika ▪ inhalierte Kortikosteroide; systemische Kortikosteroide bis 20 mg Prednisolon Äquivalent/Tag ▪ Paracetamol bis 2 g/Tag <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A Induktoren oder Inhibitoren ▪ Medikamente, die das QTc-Intervall verlängern ▪ systemische Immunsuppressiva, zytotoxische oder chemotherapeutische Behandlungen, Ergot-Derivate, Probenecid und Gallensäurebinder ▪ Strahlentherapie, mit Ausnahme der palliativen Behandlung von Knochenläsionen oder zur Schmerzkontrolle ▪ zusätzliche / andere Studienmedikationen (außer während der Nachbeobachtung)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Alectinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie	Vor- und Begleitmedikation
ASCEND-5	<p>Chemotherapie^a nach Wahl der Prüffärztin oder des Prüfarztes, jeweils an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemetrexed, 500 mg/m², i. v. oder ▪ Docetaxel, 75 mg/m², i. v. <p>Applikation, Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß Zulassung</p> <p>Zusätzliche Medikation zu Pemetrexed:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folsäure, 0,4 bis 1 mg, oral; täglich 7 Tage vor 1. bis 3 Wochen nach letzter Pemetrexed-Dosis ▪ Vitamin B12, 1 mg, i. m.; 1. Dosis 7 Tage vor 1. Pemetrexed-Dosis, danach Wiederholung alle 9 Wochen bis zum Ende der Chemotherapie ▪ Dexamethason, 4 mg 2-mal/Tag, oral; am Tag der Behandlung, sowie 1 Tag davor und danach <p>Zusätzliche Medikation zu Docetaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide, oral; äquivalent zu 2-mal/Tag 8 mg oralem Dexamethason am Tag der Behandlung, sowie 1 Tag davor und danach 	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung mit Crizotinib sowie 1 oder 2 Chemotherapie-Regimen, welche eine platinbasierte Chemotherapie einschloss <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit einem ALK-Inhibitor außer Crizotinib ▪ systemische antineoplastische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit Ausnahme von Crizotinib sowie 1 oder 2 Chemotherapie-Regimen <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente, die für eine bestmögliche unterstützende Behandlung des Patienten erforderlich waren, konnten nach dem Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes eingesetzt werden (z. B. Antiemetika oder Antidiarrhoika) ▪ palliative Radiotherapie, falls vom Prüfarzt als notwendig erachtet ▪ Bisphosphonate <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite, die vor allem über Cytochrom 3A4/5 und / oder Cytochrom 2C9 metabolisiert werden ▪ starke Cytochrom 3A4/5 Inhibitoren oder Induktoren ▪ andere antineoplastische Therapien ▪ Medikamente, deren Anwendung mit einem hohen Risiko einer QTc-Zeitverlängerung verbunden ist
Flatiron-Health-Datenbank	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Alectinib bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie	Vor- und Begleitmedikation
PROFILE 1014	Maximal 6 Zyklen: Pemetrexed 500 mg/m ² i. v. + Cisplatin 75 mg/m ² i. v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i. v. + Carboplatin i. v. ▪ (Dosierung abhängig von AUC) Zusätzliche Medikation: ▪ Folsäure, 0,35 bis 1 mg, oral; täglich 7 Tage vor 1. bis 3 Wochen nach letzter Pemetrexed-Dosis ▪ Vitamin B12, 1 mg, i. m.); 1. Dosis 7 Tage vor 1. Pemetrexed-Dosis, danach Wiederholung alle 9 Wochen bis zum Ende der Chemotherapie	▪ begleitende Behandlung nur supportiv (z. B. Antiemetika, Analgetika)
a: Ein Wechsel zwischen Pemetrexed und Docetaxel war nach Beginn der Behandlung nicht mehr möglich. ALK: anaplastische Lymphomkinase; AUC: Fläche unter der Kurve; BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein; CYP2C8: Cytochrom P450 2C8; CYP3A: Cytochrom P450 3A; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; P-gp: P-Glykoprotein; QTc: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate); ZNS: zentrales Nervensystem		

Patientencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1)

Charakteristika Kategorie	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie	
	Studie NP28761	Studie NP28673	Flatiron-Health-Datenbank	Studie PROFILE 1014
	N ^a = 23	N ^a = 28	N = 29	N ^b = 171
Alter [Jahre], MW (SD)	51,7 (11,4)	51,5 (11,6)	55,0 (11,9)	54 [19; 78] ^c
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	57 / 43	48 / 52	63 / 37
Ethnie, n (%)				
Weiße	18 (78,3)	18 (64,3)	17 (58,6)	85 (49,7)
Asiaten	3 (13,0)	8 (28,6)	k. A.	80 (46,8)
andere	2 (8,7)	2 (7,1)	8 (27,6)	6 (3,5) ^d
unbekannt	–	–	4 (13,8)	–
ECOG-PS, n (%)				
0	9 (39,1)	11 (39,3)	3 (10,3)	163 (95,3)
1	11 (47,8)	13 (46,4)	3 (10,3)	
2	3 (13,0)	4 (14,3)	4 (13,8)	8 (4,7)
unbekannt	–	–	19 (65,5)	–
Raucherstatus, n (%)				
Nieraucher	13 (56,5)	17 (60,7)	15 (51,7) ^e	112 (65,5)
frühere Raucher	10 (43,5)	10 (35,7)		54 (31,6)
Raucher	0 (0)	1 (3,6)	14 (48,3)	5 (2,9)
<p>a: Teilpopulation der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden und noch keine Chemotherapie erhalten haben. b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten c: Median [Minimum; Maximum] d: eigene Berechnung: enthält Angaben zu Schwarzen (n = 4; 2,3 %) e: keine Unterscheidung zwischen Nierauchern und früheren Rauchern</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>				

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1)

Charakteristika Kategorie	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie	
	Studie NP28761	Studie NP28673	Flatiron-Health-Datenbank	Studie PROFILE 1014
	N ^a = 23	N ^a = 28	N = 29	N ^b = 171
Krankheitsdauer [Wochen], M [Min; Max]	k. A.	k. A. ^c	k. A.	k. A.
Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)				
IIIB	0 (0)	0 (0)	k. A.	3 (1,8)
IV	22 (100)	28 (100)	k. A.	168 (98,2)
Hirnmetastasen, n (%)				
ja	–	–	14 (48,3)	47 (27,5 ^d)
ja, IRC-basiert	10 (43,5 ^d)	9 (32,1 ^d)	–	–
ja, Prüfarzt-basiert	15 (65,2)	11 (39,3)	–	–
Anzahl der Vortherapien für das metastasierende NSCLC, n (%)				
1	21 (91,3)	28 (100)	24 (82,8)	k. A.
2	2 (8,7)	0 (0)	5 (17,2)	k. A.
≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e	–	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^f	k. A. ^f	–	k. A.

a: Teilpopulation der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden und noch keine Chemotherapie erhalten haben.

b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten

c: Angabe nur für die Gesamtpopulation (N = 137) der Studie NP28673 verfügbar: Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Studienmedikation [Wochen],
M [Min; Max]: 106 [15,4; 492,9]

d: eigene Berechnung

e: Angaben zum Therapieabbruch nur für die Gesamtpopulation der beiden Studien verfügbar: n/N (%): NP28761: 60/87 (69); NP28673: 91/138 (65,9)

f: Diskrepante Angaben zum Studien- bzw. Therapieabbruch. In den Studienunterlagen als Therapieabbruch bezeichnet, im Modul 4 des Dossiers als Studienabbruch.

IRC: unabhängiges Reviewkomitee; k. A.: keine Angabe; m: männlich; M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und allgemeine Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. Pemetrexed bzw. Docetaxel (Fragestellung 2)

Charakteristika Kategorie	Alectinib		Pemetrexed bzw. Docetaxel	
	Studie NP28761	Studie NP28673	Flatiron-Health-Datenbank	Studie ASCEND-5
	N ^a = 46	N ^a = 103	N = 17	N ^b = 116
Alter [Jahre], MW (SD)	53,8 (11,5)	51,3 (11,1)	58,9 (12,7)	54,4 (11,9)
Geschlecht [w / m], %	52 / 48	57 / 43	65 / 35	53 / 47
Ethnie, n (%)				
Weiße	39 (84,8)	69 (67,0)	11 (64,7)	68 (58,6)
Asiaten	4 (8,7)	27 (26,2)	k. A.	38 (32,8)
andere	3 (6,5)	7 (6,8)	3 (17,6)	6 (5,2) ^c
unbekannt	–	–	3 (17,6)	5 (4,3)
ECOG-PS, n (%)				
0	15 (32,6)	32 (31,1)	2 (11,8)	51 (44,0)
1	27 (58,7)	62 (60,2)	4 (23,5)	60 (51,7)
2	4 (8,7)	9 (8,7)	4 (23,5)	5 (4,3)
unbekannt	–	–	7 (41,2)	–
Raucherstatus, n (%)				
Nieraucher	29 (63,0)	74 (71,8)	7 (41,2) ^d	61 (52,6)
frühere Raucher	17 (37,0)	27 (26,2)		51 (44,0)
Raucher	0 (0)	2 (1,9)	10 (58,8)	1 (0,9)
nicht bekannt	–	–	–	3 (2,6)
a: Teilpopulation der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vorbehandelt wurden.				
b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten				
c: eigene Berechnung: enthält Angaben zu Schwarzen (n = 1; 0,9 %)				
d: keine Unterscheidung zwischen Nierauchern und früheren Rauchern				
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status ; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus				

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. Pemetrexed bzw. Docetaxel (Fragestellung 2)

Charakteristika Kategorie	Alectinib		Pemetrexed bzw. Docetaxel	
	Studie NP28761	Studie NP28673	Flatiron-Health-Datenbank	Studie ASCEND-5
	N ^a = 46	N ^a = 103	N = 17	N ^b = 116
Krankheitsdauer [Wochen], M (Min; Max)	k. A.	k. A. ^c	k. A.	k. A.
Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn, n(%)				
IIIB	1 (2,2)	2 (1,9)	k. A.	1 (0,9)
IV	45 (97,8)	101 (98,1)	k. A.	115 (99,1)
Hirnmetastasen zu Studienbeginn, n (%)				
ja ^d	–	–	7 (41,2)	69 (59,5)
ja, IRC-basiert	23 (50,0 ^e)	46 (44,7 ^e)	–	–
ja, Prüfarzt-basiert	26 (56,5)	63 (61,2)	–	–
Anzahl der Vortherapien für das metastasierende NSCLC, n (%)				
1	0 (0)	5 (4,9)	0 (0)	0 (0)
2	0 (0)	42 (40,8)	8 (47,1)	95 (81,9)
≥ 3	46 (100)	56 (54,4)	9 (52,9)	21 (18,1) ^f
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^g	k. A. ^g	–	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h	–	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika der Patientinnen und Patienten in den vom pU eingeschlossenen weiteren Untersuchungen: Alectinib vs. Pemetrexed bzw. Docetaxel (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

a: Teilpopulation der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vorbehandelt wurden.

b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten

c: Angabe nur für die Gesamtpopulation (N = 137) der Studie NP28673 verfügbar: Zeit zwischen Erstdiagnose und 1. Studienmedikation [Wochen],
M [Min; Max]: 106 [15,4; 492,9]

d: Art der Erhebung unbekannt

e: eigene Berechnung

f: eigene Berechnung: Zusammenfassung der Patientinnen und Patienten, die 3 (n = 18; 15,5 %) und ≥ 3 (n = 3; 2,6 %) Vorbehandlungen hatten

g: Angaben zum Therapieabbruch nur für die Gesamtpopulation der beiden Studien verfügbar: n/N (%): NP28761: 60/87 (69); NP28673: 91/138 (65,9)

h: Diskrepante Angaben zum Studien- bzw. Therapieabbruch. In den Studienunterlagen als Therapieabbruch bezeichnet, im Modul 4 des Dossiers als Studienabbruch.

IRC: unabhängiges Reviewkomitee; k. A.: keine Angabe; m: männlich; M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Deutsche Patientenliga Atemwegs- erkrank- ungen e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

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

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