

IQWiG-Berichte – Nr. 634

**Alectinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A17-67**

Addendum

Auftrag: A18-30
Version: 1.0
Stand: 01.06.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-67

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.05.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-30

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Cornelia Rüdig
- Thomas Kaiser
- Anke Schulz

Schlagwörter: Alectinib, Karzinom – Nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02075840

Keywords: Alectinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02075840

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vom pU vorgelegte Auswertungen.....	2
3 Literatur	5
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven, Kumulative Inzidenzkurven.....	6

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis ZNS-Progression) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	3
---	---

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis ZNS-Progression (ohne Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, nach RECIST, Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	6
Abbildung 2: Kumulative Inzidenzkurve zur Zeit bis ZNS-Progression (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, nach RANO-HGG, Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	7
Abbildung 3: Kumulative Inzidenzkurve zur Zeit bis ZNS-Progression (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, nach RECIST, Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HGG	High-Grade Glioma (hochgradige Gliome)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.05.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-67 (Alectinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Ergebnisse der Studie ALEX zum Vergleich von Alectinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib vorgelegt. In der Studie ALEX wurde unter anderem das Ansprechen auf das Zentralnervensystem (ZNS) bzw. der ZNS-Progress untersucht. Die im Dossier hierzu vorgelegten Daten waren aus inhaltlichen und methodischen Gründen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Alectinib geeignet [1]. Nach der mündlichen Anhörung hat der pU weitere Auswertungen zu diesen Zielgrößen eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Auswertung der Daten zu den Endpunkten „Zeit bis zum ZNS-Progress“ und „ZNS-Ansprechen“ beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Vom pU vorgelegte Auswertungen

Auswertungen zum Endpunkt „Zeit bis zur ZNS-Progression“

Der pU hatte in seinem Dossier verschiedene Auswertungen zum Endpunkt Zeit bis zur ZNS-Progression, sowohl bewertet nach RECIST¹ als auch bewertet nach RANO-HGG², vorgelegt. In der Dossierbewertung A17-67 wurde beschrieben, dass die zugrunde gelegten Kriterien RECIST und RANO-HGG im vorliegenden Anwendungsgebiet die Patientenrelevanz der Endpunkte nicht sicherstellen [1]. Darüber hinaus wurde in der Dossierbewertung A17-67 dargelegt, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen auch aus methodischen Gründen ungeeignet sind, da Patienten nach einer Progression außerhalb des ZNS zensiert wurden [1]. Mit den vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen wurde daher nur ein Teil der ZNS-Ereignisse erfasst, nämlich solche, die vor einer Progression der Erkrankung außerhalb des ZNS aufgetreten sind. Auch in der mündlichen Anhörung zu Alectinib wurde dieser Punkt diskutiert, weshalb der pU nach der mündlichen Anhörung Auswertungen nachgereicht hat, bei denen keine Zensierung nach Progression außerhalb des ZNS durchgeführt wurde [3]. Aus diesen nachgereichten Unterlagen geht jedoch hervor, dass nach Therapieende keine systematische Nachbeobachtung des ZNS-Progresses mehr erfolgte. Das Design der Studie ALEX bedingt daher unabhängig von der Auswertung, dass der ZNS-Progress nicht vollständig erfasst wurde.

Für die Beurteilung der ZNS-Progression nach RANO-HGG liegen in den nachgereichten Unterlagen [3] nur Auswertungen für die Teilpopulation mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn vor. Der pU begründet dies damit, dass eine Beurteilung der ZNS-Metastasen nach RANO-HGG nur für die Population mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn durchgeführt wurde. Die Parameter Kortikosteroidverbrauch und klinisch-neurologischer Status, die für die Bewertung nach RANO-HGG relevant sind, seien dem Studienprotokoll nach nur für diese Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn erhoben worden. Jedoch sieht das Studienprotokoll die Erhebung des Kortikosteroidverbrauchs und des klinisch-neurologischen Status allgemein bei Patienten mit bekannten ZNS-Metastasen vor und nicht explizit nur bei ZNS-Metastasen zu Studienbeginn. Dies würde daher auch Patienten mit neu aufgetretenen ZNS-Metastasen umfassen. Im Studienbericht liegen dementsprechend für die Gesamtpopulation der Studie Auswertungen der Zeit bis ZNS-Progression nach RANO-HGG (mit Zensierung von Patienten mit Krankheitsprogression außerhalb des ZNS oder Tod) vor. Die Begründung des pU, diese Daten mit geänderter Zensierung nach der Anhörung für die Gesamtpopulation nicht vorzulegen, ist daher nicht nachvollziehbar.

Die verfügbaren Daten zur Zeit bis ZNS-Progression werden nachfolgend in Tabelle 1 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven bzw. kumulative Inzidenzkurven dazu sind im Anhang A enthalten.

¹ RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1

² RANO-HGG: Response-Assessment-in-Neuro-Oncology-Kriterien für hochgradige Gliome

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis ZNS-Progression) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Studie	Alectinib		Crizotinib		Alectinib vs. Crizotinib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ALEX					
Morbidity					
Zeit bis ZNS-Progression ^c					
mit vollständiger Nachbeobachtung des ZNS					
nach RANO-HGG		k. A.		k. A.	k. A.
nach RECIST		k. A.		k. A.	k. A.
ohne Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, jedoch Beobachtung nur bis Therapieabbruch					
nach RANO-HGG		k. A.		k. A.	k. A.
nach RECIST		n. e. 22 (14,5)		14,6 [9,4; 21,9] 71 (47,0)	0,21 [0,13; 0,35]; < 0,001
mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, Beobachtung nur bis Therapieabbruch					
nach RANO-HGG	152	k. A. 16 (10,5)	151	k. A. 54 (35,8)	0,18 [0,10; 0,33] ^d ; < 0,001
nach RECIST	152	k. A. 18 (11,8)	151	k. A. 68 (45,0)	0,16 [0,10; 0,28] ^d ; < 0,001
a: stratifiziertes Cox-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja / nein)					
b: stratifizierter Log-Rank Test mit den Stratifizierungsfaktoren Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn gemäß IRC (ja / nein)					
c: Datenschnitt 09.02.2017					
d: Cause-specific HR, competing risk analysis of CNS progression, non-CNS progression, and death as competing events					
CNS: central nervous system; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RANO-HGG: Response assessment in neuro-oncology criteria-high grade glioma; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; vs.: versus; ZNS: zentrales Nervensystem					

Für den Endpunkt Zeit bis ZNS-Progression liegen für beide Auswertungen (mit bzw. ohne Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Alectinib vor. Dies gilt für beide Operationalisierungen RECIST und RANO-HGG. Dieser Effekt ist zum einen früh sichtbar (siehe Abbildungen in Anhang A). Zum anderen ist die Differenz der ZNS-Progression (nach RECIST) zwischen Crizotinib und Alectinib mit 50 Ereignissen deutlich höher als die Anzahl der Progression außerhalb des ZNS unter Alectinib (36 Ereignisse). Die fehlende systematische

Nachbeobachtung nach Therapieende stellt daher den positiven Effekt von Alectinib auf ZNS-Progression nicht infrage, die Größenordnung des Effekts ist jedoch unklar.

Dieser positive Effekt auf ZNS-Progression spiegelt sich nur teilweise in den in der Studie ALEX erhobenen patientenrelevanten Endpunkten wieder, nämlich bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen. Ob dies allerdings primär auf die höhere Rate der ZNS-Progression unter Crizotinib oder Crizotinib-Nebenwirkungen zurückzuführen ist, ist unklar. Weitere mit ZNS-Metastasen verbundene Symptome wie z. B. Kopfschmerzen, Hemiparesen oder psychiatrische Erkrankungen traten unter Crizotinib nicht häufiger auf als unter Alectinib [1]. Auch bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich trotz geringeren ZNS-Progresses kein Vorteil für Alectinib [1].

Auswertungen zum ZNS-Ansprechen

In seinem Dossier legt der pU auch Auswertungen zum ZNS-Ansprechen (operationalisiert als „objektive Ansprechrate“ mittels RECIST bzw. RANO-HGG) sowie zur Dauer des ZNS-Ansprechens vor. Dabei zeigen sich durchweg Unterschiede zugunsten von Alectinib, die Ergebnisse sind je nach Operationalisierung statistisch signifikant [2]. Allerdings hat der pU im Gegensatz zum ZNS-Progress zum ZNS-Ansprechen keine zeitadjustierte Analyse vorgelegt, sondern lediglich entsprechende Ereignisraten und u. a. die zugehörigen relativen Risiken. Wie oben angegeben wurden systematische Untersuchungen des ZNS jedoch nur bis zum Therapieabbruch (bzw. bis 4 Wochen danach) durchgeführt. Da die Behandlungsdauer unter Alectinib erheblich länger war als unter Crizotinib (im Median 17,9 vs. 10,7 Monate, Datenschnitt 09.02.2017), konnte demnach auch ein ZNS-Ansprechen wesentlich länger unter Alectinib als unter Crizotinib registriert werden. Die Ereignisraten und das zugehörige relative Risiko sind daher, unabhängig von der Frage, ob die angewandten Kriterien nach RECIST bzw. RANO-HGG inhaltlich geeignet sind, nicht sinnvoll interpretierbar. Dies gilt daher auch für Auswertungen zur Dauer des ZNS-Ansprechens.

Weitere vom pU nachgereichte Auswertungen

Neben der oben beschriebenen Auswertung zur Zeit bis zur ZNS-Progression, in der Patientinnen und Patienten im Falle des Versterbens zensiert wurden, hat der pU auch Auswertungen zum kombinierten Endpunkt „ZNS-Progression oder Tod“ nachgereicht. Diese Auswertung ist, unabhängig von der Frage, ob sie inhaltlich sinnvoll ist, in der vorliegenden Datenkonstellation nicht sinnvoll, da sie eine Kombination aus Endpunkten mit unterschiedlicher Beobachtungsdauer darstellt. Denn Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vor einem ZNS-Progress abbrechen, wurden zwar hinsichtlich des Überlebens weiterbeobachtet aber nicht hinsichtlich einer ZNS-Progression. Die Beobachtung des kombinierten Endpunkts ist demnach unvollständig. Der Endpunkt ist in der vorliegenden Datenkonstellation daher nicht sinnvoll interpretierbar.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet); Dossierbewertung; Auftrag A17-67 [online]. 28.03.2018 [Zugriff: 25.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 612). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-67_Alectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Roche Pharma. Alectinib (Alecensa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 21.12.2017 [Zugriff: 04.04.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/339/#tab/dossier>.
3. Roche Pharma. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer: study BO28984; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven, Kumulative Inzidenzkurven

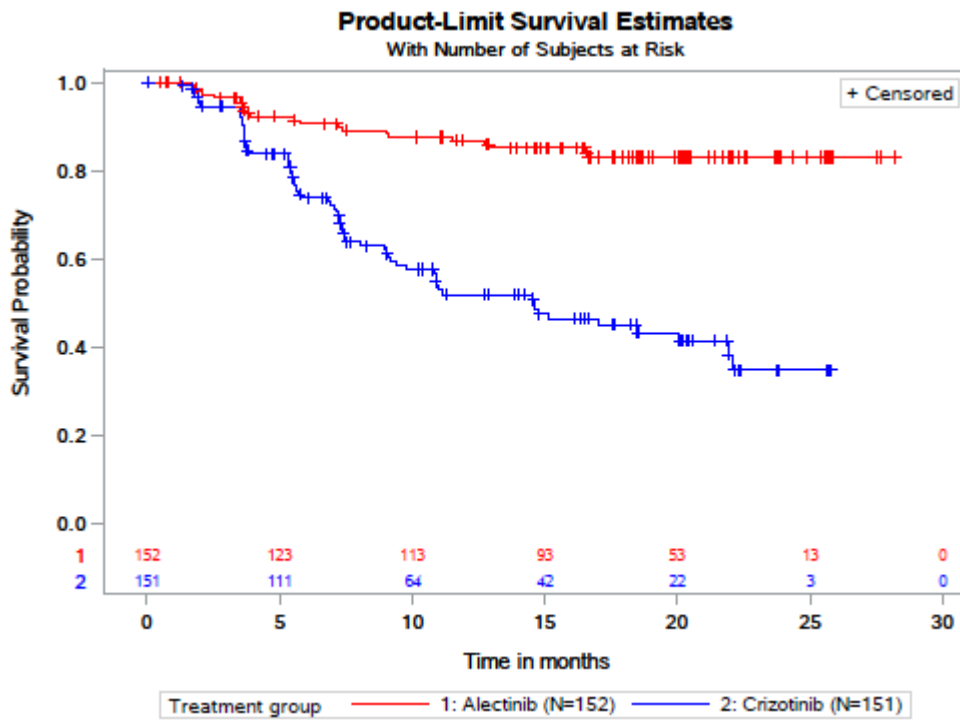
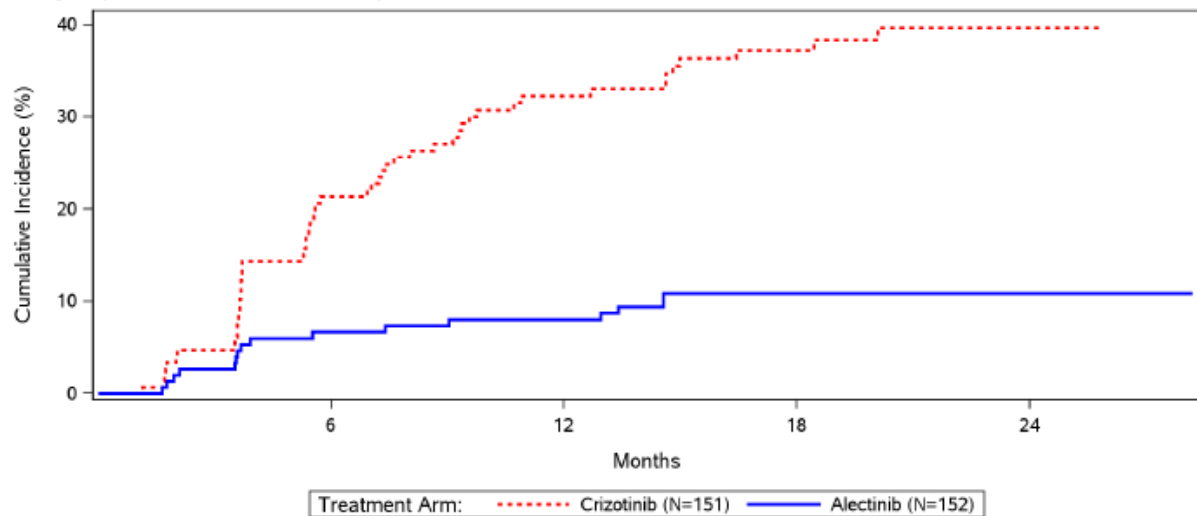


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis ZNS-Progression (ohne Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, nach RECIST, Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population



Competing risk analysis of CNS progression, non-CNS progression, and death as competing events.
Data cutoff: 09 February 2017.

Abbildung 2: Kumulative Inzidenzkurve zur Zeit bis ZNS-Progression (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, nach RANO-HGG, Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib

Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population

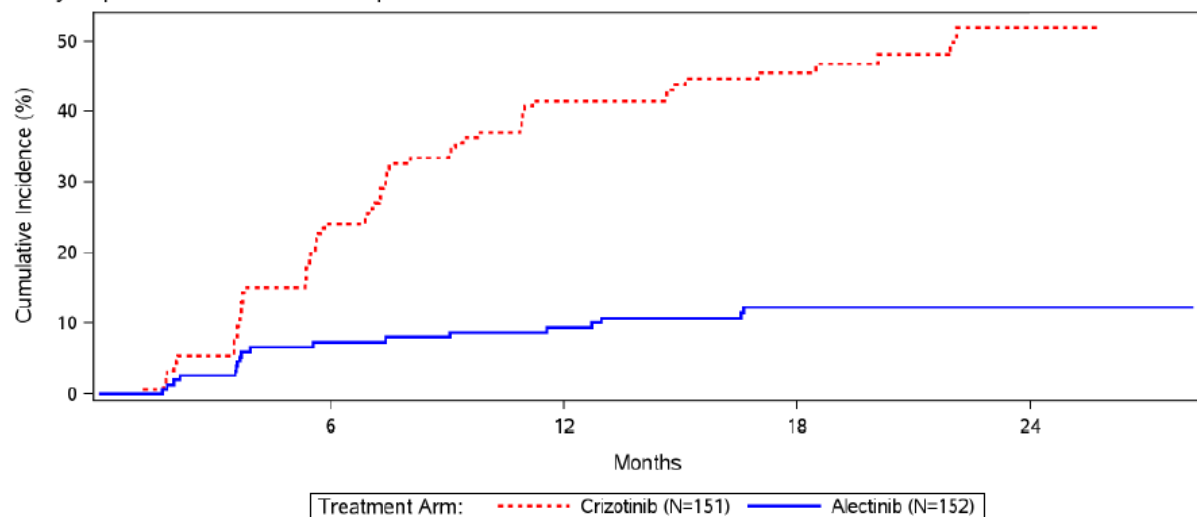


Abbildung 3: Kumulative Inzidenzkurve zur Zeit bis ZNS-Progression (mit Zensierung wegen Progression außerhalb des ZNS, nach RECIST, Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Crizotinib