



Zusammenfassende Dokumentation

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

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Alectinib

Vom: 19. Oktober 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19
5. Beschluss.....	21
6. Anhang.....	30
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger	30
B. Bewertungsverfahren	36
1. Bewertungsgrundlagen.....	36
2. Bewertungsentscheidung	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2 Nutzenbewertung.....	36
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	36
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
2.2.4 Therapiekosten	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1 Stellungnahme Roche Pharma GmbH.....	42
5.2 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	86

5.3	Stellungnahme medac GmbH	93
5.4	Stellungnahme Takeda GmbH	99
5.5	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA.....	108
5.6	Stellungnahme Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	118
5.7	Stellungnahme Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	126
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	133
D.	Anlagen	153
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	153
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	168

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Alectinib ist der 1. Mai 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. April 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren

vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Alectinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Alectinib (Alecensa®) gemäß Fachinformation

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Erweiterung der Zulassung von Crizotinib (Xalkori®) am 23.11.2015:

Crizotinib (Xalkori®) hat am 23.11.2015 die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ Gegenüber dem erstzugelassenen und nach wie vor bestehenden Anwendungsgebiet „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ wurde das Anwendungsgebiet von Crizotinib somit auf Patienten ohne Vorbehandlung (therapienaive Patienten) erweitert.

Alectinib wird laut zugelassenem Anwendungsgebiet bei Patienten angewendet, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. Somit folgt aus der Zulassungserweiterung von Crizotinib, dass die Anwendung von Alectinib auch bei Patienten erfolgen kann, bei denen Crizotinib die alleinige Vortherapie darstellt.

Die vorliegende Bewertung stellt auf die Therapiesituation ab, in der die Patienten zuvor mit Crizotinib und vor Crizotinib mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt wurden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:
 - Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib
- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

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

– Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Hinweis:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht sich auf die Therapiesituation, in der die Patienten zuvor mit Crizotinib und vor Crizotinib mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt wurden.

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

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

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Afatinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Dabrafenib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Trametinib, Vindesin, Vinorelbin

zu 2. Bei der vorliegenden Erkrankung stellt die Strahlentherapie eine Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. bei ZNS-Metastasen eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung oder eine lokale einzeitige stereotaktische Bestrahlung.

Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit der Lokalisation und Symptomatik der Metastasen, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde.

zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

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

Afatinib (NSCLC, EGFR-Mutationen): 5. November 2015

Afatinib (vorbehandeltes NSCLC; Plattenepithel-Histologie): 20. Oktober 2016

Ceritinib (vorbehandeltes NSCLC, ALK-Mutationen): 16. März 2017

Crizotinib (NSCLC; ROS1-Mutationen): 16. März 2017

Crizotinib (vorbehandeltes NSCLC; ALK-Mutationen): 15. Dezember 2016

Crizotinib (NSCLC; ALK-Mutationen): 16. Juni 2016

Nintedanib (vorbehandeltes NSCLC, Adenokarzinom-Histologie): 18. Juni 2015

Nivolumab (vorbehandeltes NSCLC): 20. Oktober 2016

Nivolumab (vorbehandeltes NSCLC; Plattenepithel-Histologie): 4. Februar 2016

Osimertinib (NSCLC, EGFR-Mutationen (T790M)): 15. September 2016

Pembrolizumab (vorbehandeltes NSCLC; PD-L1 exprimierend): 2. Februar 2017

Ramucirumab (vorbehandeltes NSCLC): 1. September 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use, Stand: 8. Juni 2016):

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

- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden.

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

Da ALK-positive, nichtkleinzellige Lungenkarzinome in der Regel keine EGFR-Mutationen und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib).

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

Für Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden, kommen basierend auf der vorliegenden Evidenz jene Therapieoptionen in Betracht, die auch bei Patienten ohne ALK-positiven NSCLC angewandt werden und zuvor eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

Hierfür stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei etablierte, in Leitlinien empfohlene Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorphistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Zudem steht mit Ceritinib eine noch recht neue Behandlungsoption spezifisch für das ALK-positive NSCLC zur Verfügung.

Für den Wirkstoff Ceritinib wurde vom G-BA gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Ceritinib zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die als Vortherapien eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten hatten, Vorteile bezüglich der Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed).

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie oder eine Behandlung mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

Nivolumab, Pembrolizumab

Die PD-1-Rezeptor-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab haben in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie einen bedeutenden Stellenwert. In den entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA wurde für Nivolumab sowie Pembrolizumab jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten festgestellt, für die eine zytotoxische Chemotherapie angezeigt ist. Jedoch ist der Stellenwert der PD-1-Rezeptor-Antikörper in der Behandlung speziell des ALK-positiven NSCLC derzeit unklar und insbesondere in Bezug auf die hier vorliegende Behandlungssituation nicht abschließend beurteilbar.

Ramucirumab, Nintedanib

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung des G-BA im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel als Monotherapie.

Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wurde in der Nutzenbewertung des G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie festgestellt. Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, insbesondere auch nicht in Bezug auf das ALK-positive NSCLC.

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

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

1. Die mit der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren definierten Patientenpopulationen:

„1. Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben“ und „2. Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie“ werden geändert in:

„a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt“ und „b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt“.

Hiermit wird einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften Rechnung getragen, nach denen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Alectinib heutzutage regelhaft allein mit Crizotinib vorbehandelt sind.

Andererseits wird mit dieser Änderung eine konsistente Bewertungsgrundlage zu dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ceritinib geschaffen, der zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst wurde (Beschluss über die Nutzenbewertung von Ceritinib nach Ablauf der Befristung vom 16. März 2017). Bei Ceritinib handelt es sich um einen Wirkstoff derselben Wirkstoffklasse (ALK-Inhibitoren) mit demselben vorliegenden Anwendungsgebiet wie Alectinib.

2. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird um den Wirkstoff Ceritinib ergänzt. Hiermit wird einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Zudem wurde für Ceritinib mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (weitere Ausführungen hierzu siehe oben). Dieser Beschluss wurde zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Alectinib wie folgt bewertet:

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verringerung von unerwünschten Ereignissen erreicht wird.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw.

deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die ALUR-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten haben. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers lag zum maßgeblichen Zeitpunkt für die Dossiereinreichung (01. Mai 2017) noch keine Auswertung der Studienergebnisse entsprechend den CONSORT-Vorgaben vor. Die Studie erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wird für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wird in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.

Die Patienten in der ALUR-Studie waren im Mittel zwischen 55 und 60 Jahre alt. Der größte Teil der Patienten (96,3 %) wies ein NSCLC im Krankheitsstadium IV auf. Hirnmetastasen wurden bei 71 % der Patienten zu Studienbeginn festgestellt.

Insgesamt wurden 107 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsgruppen der Studie randomisiert, stratifiziert nach ECOG Performance Status und dem Vorliegen von Hirnmetastasen. Hiervon wurden 104 Patienten mit der Studienmedikation behandelt (Alectinib: N = 70; Chemotherapie: N = 34; davon Pemetrexed: N = 9; Docetaxel: N = 25). Die Patienten in beiden Behandlungsgruppen konnten die randomisierte Studienmedikation über den Progress hinaus erhalten, falls sie nach Ermessen des Prüfarztes davon profitierten. Patienten, welche mit Chemotherapie behandelt wurden, konnten bei Eintritt der Progression zu einer Behandlung mit Alectinib wechseln.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 40 Zentren in 13 Ländern in Europa und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen November 2015 und Januar 2017. Die vorgelegten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 26. Januar 2017 zum primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS, nach 50 PFS-Ereignissen). Zu diesem Zeitpunkt hatten 68,6 % der randomisierten Patienten aus dem Chemotherapie-Arm zu einer Behandlung mit Alectinib gewechselt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Studie (Hazard Ratio: 0,89 [0,35; 2,24], p-Wert = 0,797). Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, betrug 12,6 Monate. Für die Patienten unter Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht.

Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 68,6 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Alectinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, statistisch signifikant länger. Im Median betrug das PFS für diese Patienten 7,1 Monate versus 1,6 Monate für Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden (Hazard Ratio: 0,32 [0,17; 0,59], p-Wert = 0,0001).

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

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der vorliegenden Studie mittels der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-LC13 erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ auf Basis von Responderanalysen.

Die Ergebnisse zeigen für Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik für die Endpunkte Diarrhoe und Alopezie. Dagegen zeigt sich ein Nachteil der Alectinib-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie für den Endpunkt Verstopfung.

Um die Schwere dieser Symptome zu beurteilen, wurden die Studienergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen nach CTCAE³-Schweregrad herangezogen. Da die zugehörigen unerwünschten Ereignisse überwiegend vom CTCAE³-Grad 1 und 2 waren, werden die Symptome Diarrhoe, Alopezie und Verstopfung der Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend sind Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nur bei einzelnen nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen feststellbar, wobei die positiven Effekte von Alectinib insgesamt überwiegen.

ZNS-Ansprechen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben ZNS-Metastasen eine hohe klinische Relevanz. Die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten. Entsprechend wird der präventiven Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Dieser Effekt ließe sich allerdings nur bei Patienten beurteilen, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufweisen.

² Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

³ Common Terminology Criteria for Adverse Events

In der vorliegenden Studie wurden größtenteils Patienten eingeschlossen, die bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen hatten (71 %). In seinem Ergebnisbericht zur Studie ALUR stellt der pharmazeutische Unternehmer zum einen den Endpunkt „ZNS-Ansprechrates“ dar, welcher für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn ausgewertet wurde. Zum anderen wird der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ aufgeführt, welcher sowohl für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen untersucht wurde. Allerdings ist die Fallzahl der Patienten ohne bestehende Hirnmetastasen zu Studienbeginn sehr klein.

Die Erhebung des ZNS-Ansprechens erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST¹¹ 1.1 Kriterien, welche im Vergleich zu den RANO⁴-Kriterien nicht spezifisch für die Evaluierung von Hirnmetastasen sind. Die ZNS-spezifische Symptomatik wurde in der Studie mit dem EORTC QLQ-BN20 Fragebogen erhoben, allerdings nicht im Ergebnisbericht zur ALUR-Studie dargestellt.

Die Verbesserung bzw. Verschlechterung der ZNS-spezifischen Symptomatik ist patientenrelevant. Hierzu liegen jedoch keine belastbaren Daten vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie mittels der fünf Funktionsskalen und der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ auf Basis von Responderanalysen.

Es zeigt sich für keinen Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 77,1 % der Patienten im Alectinib-Arm und 85,3 % der Patienten im Chemotherapie-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigt sich in der Überlebenszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Endpunktes „schwere unerwünschte Ereignisse“ zeigt die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einen statistisch signifikanten Vorteil von Alectinib gegenüber Chemotherapie (Hazard Ratio: 0,36 [0,17; 0,76], p-Wert = 0,005).

Eine Bewertung von spezifischen unerwünschten Ereignissen war aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht möglich.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Vorteil für die Behandlung mit Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, da eine Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen erreicht wird.

⁴ Response Assessment in Neuro-Oncology

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) nach vorausgegangener Therapie mit Crizotinib, liegen aus der Studie ALUR Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Alectinib nicht belegt. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 68,6 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgetherapie mit Alectinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in der Mehrzahl der Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Chemotherapie. Bei einzelnen nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen mit statistisch signifikantem Unterschied überwiegen die positiven Effekte von Alectinib.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorhanden, sodass ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich bezüglich des Endpunktes „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ ein positiver Effekt von Alectinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed. Hinsichtlich der Endpunkte „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung wird für die Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC bei Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, ein geringer Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig, für die einzelnen Endpunkte allerdings als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils von Patienten, welche von der Behandlung mit Chemotherapie zu Alectinib gewechselt sind (68,6%), potentiell hoch verzerrt. Die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, sind aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch verzerrt anzusehen. Durch die stark unterschiedliche Beobachtungsdauer unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation liegt für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich ein hohes Verzerrungspotential aufgrund potentieller informativer Zensurierung vor.

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

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt, wurden keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) vorgelegt.

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

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

Der G-BA berücksichtigt den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Anteil der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und ALK-positiver Tumormutation von 2 - 7 %.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zu ermöglichen (Ramucirumab, 1. September 2016; Nivolumab, 20. Oktober 2016; Afatinib, 20. Oktober 2016; Pembrolizumab, 2. Februar 2017) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 (80 700) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 plus die erwartete Inzidenz für 2017 (80 700 + 56 209) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 – 82 %.
(64 802 - 112 265 Patienten)
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.
(39 918 - 74 207 Patienten)
3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positivem Tumor liegt bei 2 – 7 %.
(798 – 5194 Patienten)
4. Der Anteil von Patienten mit einer Crizotinib-Zweitlinientherapie liegt bei 29 %.
(231 – 1506 Patienten)
5. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.
(201 – 1307 Patienten)
6. Für 80,9 % der Patienten kommt eine weitere systemische Therapie infrage
(ca. 160 – 1060 Patienten)

7. Für 19,1 % der Patienten kommt keine weitere systemische Therapie infrage (ca. 40 – 250 Patienten)

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alecensa® (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 01.08.2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf)

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

ALK-Nachweis

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2017).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Alectinib	Kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
Docetaxel	1 x pro 21-Tage Zyklus	17 Zyklen	1	17
Ceritinib	Kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)				
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich			
BSC: Best-Supportive-Care				

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Alectinib	600 mg	1200 mg	8 x 150 mg	365	2920 HKP, 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)					
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 DFL, 160 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 DFL, 500 mg
Ceritinib	750 mg	750 mg	5 x 150 mg	365	1825 HKP, 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)					
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich				
BSC: Best-Supportive-Care, HKP: Hartkapseln, DFL: Durchstechflaschen					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Alectinib	8.425,66 € 150 mg, 224 Kapseln	7.945,97 € [1,77 € ⁵ ; 477,92 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a)		
Docetaxel	1.397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1.220,09 € [1,77 € ⁵ ; 175,44 € ⁶]
Pemetrexed	2.533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2.077,31 € [1,77 € ⁵ ; 454,16 € ⁶]
Ceritinib	6.158,54 € 150 mg, 3 x 50 Kapseln	5.808,33 € [1,77 € ⁵ ; 348,44 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b)		
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
BSC: Best-Supportive-Care		

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelpreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ^{5,6}	Kosten pro Leistung ⁷	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Pemetrexed⁸					
<u>Prämedikation:</u> Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €; 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral	100 x 400 µg: 14,95 €	12,25 € ^{a)} (0,75 €; 1,95 €)	0,12 € bis 0,25 €	365	44,71 € bis 89,43 €
Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: 7,40 € ⁹	6,71 € (0,37 €; 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
a) Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.					

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁷ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

⁸ Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 01/2017)

⁹ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslsg.: 7,40 € (Stand: 15.07.2017)

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 4. Dezember 2015, eingegangen am 7. Dezember 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Februar 2016 statt.

Am 27. April 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Alectinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 12. September 2017 statt.

Mit Schreiben vom 4. September 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. September 2017 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	4. September 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. September 2017 4. Oktober 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. August 2017 (BAnz AT 03.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Alectinib wie folgt ergänzt:

Alectinib

Beschluss vom: 19. Oktober 2017
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2017
BAnz AT 15.11.2017 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16.02.2017):

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel *oder* Pemetrexed *oder* Ceritinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- d) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:10

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Studie ALUR: Alectinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	72	12,6 [9,7; n.b.] 16 (22,2)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (20,0)	0,89 [0,35; 2,24] p = 0,797
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^{d)}					
	72	7,1 [6,3; 10,8] 28 (38,9)	35	1,6 [1,3; 4,1] 21 (60,0)	0,32 [0,17; 0,59] p = 0,0001 AD: +5,5 Monate
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{e)}					
Schmerzen	72	2,8 [1,4; n.b.] 31 (43,1)	35	3,4 [1,4; n.b.] 8 (22,9)	1,45 [0,65; 3,27] p = 0,364
Dyspnoe	72	n.e. [2,8; n.b.] 23 (31,9)	35	n.e. [1,2; n.b.] 9 (25,7)	0,81 [0,36; 1,82] p = 0,615
Schlafstörungen	72	9,7 [5,8; n.b.] 20 (27,8)	35	n.e. [1,9; n.b.] 6 (17,1)	0,88 [0,33; 2,35] p = 0,801
Fatigue	72	2,7 [1,4; 9,7] 32 (44,4)	35	1,4 [0,8; n.b.] 15 (42,9)	0,65 [0,33; 1,27] p = 0,207

10 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-19) und dem Addendum (A17-44), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Diarrhoe	72	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (9,7)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 5 (14,3)	0,21 [0,05; 0,89] p = 0,021
Übelkeit und Erbrechen	72	n.e. [n.b.; n.b.] 14 (19,4)	35	3,3 [1,7; n.b.] 7 (20,0)	0,57 [0,21; 1,56] p = 0,267
Appetitverlust	72	9,7 [3,0; n.b.] 20 (27,8)	35	n.e. [2,0; n.b.] 6 (17,1)	1,03 [0,39; 2,70] p = 0,956
Verstopfung	72	4,1 [1,3; n.b.] 30 (41,7)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (11,4)	3,26 [1,12; 9,48] p = 0,023
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{e)}					
Dyspnoe	72	2,8 [0,9; n.b.] 33 (45,8)	35	4,2 [1,2; n.b.] 11 (31,4)	1,05 [0,51; 2,17] p = 0,890
Husten	72	n.e. [6,7; n.b.] 17 (23,6)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (11,4)	1,16 [0,37; 3,67] p = 0,797
Bluthusten	72	n.e. [n.b.; n.b.] 2 (2,8)	35	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (2,9)	<0,01 [0,00; n.b.] p = 0,068
Schmerzen (Thorax)	72	n.e. [8,1; n.b.] 15 (20,8)	35	n.e. [2,0; n.b.] 3 (8,6)	1,74 [0,48; 6,26] p = 0,392
Schmerzen (Arm/Schulter)	72	8,1 [4,1; n.b.] 23 (31,9)	35	1,9 [1,6; n.b.] 9 (25,7)	0,56 [0,23; 1,37] p = 0,198
Schmerzen (andere)	72	9,7 [2,8; n.b.] 25 (34,7)	35	n.e. [2,0; n.b.] 3 (8,6)	2,06 [0,60; 7,05] p = 0,239
Mundschmerzen	72	n.e. [n.b.; n.b.] 12 (16,7)	35	n.e. [1,4; n.b.] 4 (11,4)	0,93 [0,29; 3,01] p = 0,903

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Dysphagie	72	n.e. [6,7; n.b.] 17 (23,6)	35	n.e. [1,6; n.b.] 6 (17,1)	0,59 [0,21; 1,69] p = 0,325
Periphere Neuropathie	72	8,5 [4,2; n.b.] 20 (27,8)	35	2,8 [1,6; n.b.] 6 (17,1)	0,60 [0,21; 1,71] p = 0,334
Alopezie	72	n.e. [9,7; n.b.] 11 (15,3)	35	1,4 [0,8; n.b.] 15 (42,9)	0,13 [0,05; 0,33] p <0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{e)}					
Globaler Gesundheits- zustand	72	9,7 [7,0; 11,0] 18 (25,0)	35	n.e. [0,9; n.b.] 8 (22,9)	0,51 [0,20; 1,29] p = 0,148
Körperliche Funktion	72	9,7 [2,8; n.b.] 24 (33,3)	35	n.e. [1,4; n.b.] 8 (22,9)	0,90 [0,39; 2,10] p = 0,814
Rollenfunktion	72	9,7 [2,6; n.b.] 27 (37,5)	35	2,0 [1,4; n.b.] 11 (31,4)	0,75 [0,35; 1,59] p = 0,452
Emotionale Funktion	72	9,7 [8,5; 11,1] 22 (30,6)	35	n.e. [1,4; n.b.] 7 (20,0)	0,71 [0,27; 1,87] p = 0,486
Kognitive Funktion	72	9,7 [2,8; 11,0] 25 (34,7)	35	2,0 [1,4; n.b.] 11 (31,4)	0,70 [0,32; 1,55] p = 0,374
Soziale Funktion	72	4,4 [2,8; 9,7] 30 (41,7)	35	2,0 [0,9; n.b.] 9 (25,7)	0,78 [0,34; 1,76] p = 0,542

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^{a)} [95 %-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz (AD) ^{c)}
Nebenwirkungen^{f)}					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	70	0,7 [0,4; 1,2] 54 (77,1)	34	0,2 [0,1; 0,3] 29 (85,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	70	k.A. 13 (18,6)	34	k.A. 5 (14,7)	0,89 [0,31; 2,60] p = 0,835
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	70	k.A. [7,2; k.A.] 19 (27,1)	34	4,9 [0,9; k.A.] 14 (41,2)	0,36 [0,17; 0,76] p = 0,005
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	70	k.A. [7,2; k.A.] 4 (5,7)	34	n.e. [3,3; k.A.] 3 (8,8)	RR: 0,65 ^{g)} [0,15; 2,73] p = 0,618 ^{h)}
<p>^{a)} Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG Performance Status, Hirnmetastasen zu Studienbeginn und vorangegangener Strahlentherapie.</p> <p>^{b)} Log-Rank-Test, stratifiziert nach unter a) genannten Faktoren.</p> <p>^{c)} Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>^{d)} Angaben aus dem Ergebnisbericht des pharmazeutischen Unternehmers (Tumorevaluation durch verblindetes unabhängiges Reviewkomitee (IRC)).</p> <p>^{e)} Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.</p> <p>^{f)} Nebenwirkungen werden für die erste Behandlungsphase bis zum Krankheitsprogress dargestellt.</p> <p>^{g)} asymptotische Berechnung des Konfidenzintervalls.</p> <p>^{h)} unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n.e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; SUE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE= unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; RR= Relatives Risiko</p>					

- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

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

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

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt

ca. 160 – 1060 Patienten

- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt

ca. 40 – 250 Patienten

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alecensa® (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff:01.08.2017):

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

ALK-Nachweis

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

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	103.581,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ceritinib	70.668,02 €
Docetaxel	20.741,53 €
Pemetrexed	70.628,54 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 bis 166,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
entfällt					
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Ceritinib	entfällt				
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	103.581,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.10.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Alectinib**

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. August 2017 (BANz AT 03.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Alectinib wie folgt ergänzt:

Alectinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Februar 2017):

Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Certinib infrage kommt:

Studie ALUR: Alectinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed)

Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	72	12,6 [9,7; n. b.] 16 (22,2)	35	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (20,0)	0,89 [0,35; 2,24] p = 0,797
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
	72	7,1 [6,3; 10,8] 28 (38,9)	35	1,6 [1,3; 4,1] 21 (60,0)	0,32 [0,17; 0,59] p = 0,0001 AD: + 5,5 Monate
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung^e					
Schmerzen	72	2,8 [1,4; n. b.] 31 (43,1)	35	3,4 [1,4; n. b.] 8 (22,9)	1,45 [0,65; 3,27] p = 0,364
Dyspnoe	72	n. e. [2,8; n. b.] 23 (31,9)	35	n. e. [1,2; n. b.] 9 (25,7)	0,81 [0,36; 1,82] p = 0,615
Schlafstörungen	72	9,7 [5,8; n. b.] 20 (27,8)	35	n. e. [1,9; n. b.] 6 (17,1)	0,88 [0,33; 2,35] p = 0,801
Fatigue	72	2,7 [1,4; 9,7] 32 (44,4)	35	1,4 [0,8; n. b.] 15 (42,9)	0,65 [0,33; 1,27] p = 0,207
Diarrhoe	72	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (9,7)	35	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (14,3)	0,21 [0,05; 0,89] p = 0,021
Übelkeit und Erbrechen	72	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (19,4)	35	3,3 [1,7; n. b.] 7 (20,0)	0,57 [0,21; 1,56] p = 0,267
Appetitverlust	72	9,7 [3,0; n. b.] 20 (27,8)	35	n. e. [2,0; n. b.] 6 (17,1)	1,03 [0,39; 2,70] p = 0,956
Verstopfung	72	4,1 [1,3; n. b.] 30 (41,7)	35	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (11,4)	3,26 [1,12; 9,48] p = 0,023
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung^e					
Dyspnoe	72	2,8 [0,9; n. b.] 33 (45,8)	35	4,2 [1,2; n. b.] 11 (31,4)	1,05 [0,51; 2,17] p = 0,890
Husten	72	n. e. [6,7; n. b.] 17 (23,6)	35	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (11,4)	1,16 [0,37; 3,67] p = 0,797

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-19) und dem Addendum (A17-44), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Bluthusten	72	n. e. [n. b.; n. b.] 2 (2,8)	35	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (2,9)	< 0,01 [0,00; n. b.] p = 0,068
Schmerzen (Thorax)	72	n. e. [8,1; n. b.] 15 (20,8)	35	n. e. [2,0; n. b.] 3 (8,6)	1,74 [0,48; 6,26] p = 0,392
Schmerzen (Arm/Schulter)	72	8,1 [4,1; n. b.] 23 (31,9)	35	1,9 [1,6; n. b.] 9 (25,7)	0,56 [0,23; 1,37] p = 0,198
Schmerzen (andere)	72	9,7 [2,8; n. b.] 25 (34,7)	35	n. e. [2,0; n. b.] 3 (8,6)	2,06 [0,60; 7,05] p = 0,239
Mundschmerzen	72	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (16,7)	35	n. e. [1,4; n. b.] 4 (11,4)	0,93 [0,29; 3,01] p = 0,903
Dysphagie	72	n. e. [6,7; n. b.] 17 (23,6)	35	n. e. [1,6; n. b.] 6 (17,1)	0,59 [0,21; 1,69] p = 0,325
Periphere Neuropathie	72	8,5 [4,2; n. b.] 20 (27,8)	35	2,8 [1,6; n. b.] 6 (17,1)	0,60 [0,21; 1,71] p = 0,334
Alopezie	72	n. e. [9,7; n. b.] 11 (15,3)	35	1,4 [0,8; n. b.] 15 (42,9)	0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^a					
Globaler Gesundheitszustand	72	9,7 [7,0; 11,0] 18 (25,0)	35	n. e. [0,9; n. b.] 8 (22,9)	0,51 [0,20; 1,29] p = 0,148
Körperliche Funktion	72	9,7 [2,8; n. b.] 24 (33,3)	35	n. e. [1,4; n. b.] 8 (22,9)	0,90 [0,39; 2,10] p = 0,814
Rollenfunktion	72	9,7 [2,6; n. b.] 27 (37,5)	35	2,0 [1,4; n. b.] 11 (31,4)	0,75 [0,35; 1,59] p = 0,452
Emotionale Funktion	72	9,7 [8,5; 11,1] 22 (30,6)	35	n. e. [1,4; n. b.] 7 (20,0)	0,71 [0,27; 1,87] p = 0,486
Kognitive Funktion	72	9,7 [2,8; 11,0] 25 (34,7)	35	2,0 [1,4; n. b.] 11 (31,4)	0,70 [0,32; 1,55] p = 0,374
Soziale Funktion	72	4,4 [2,8; 9,7] 30 (41,7)	35	2,0 [0,9; n. b.] 9 (25,7)	0,78 [0,34; 1,76] p = 0,542
Nebenwirkungen^f					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	70	0,7 [0,4; 1,2] 54 (77,1)	34	0,2 [0,1; 0,3] 29 (85,3)	-



Endpunkt	Alectinib		Docetaxel oder Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	70	k. A. 13 (18,6)	34	k. A. 5 (14,7)	0,89 [0,31; 2,60] p = 0,835
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	70	k. A. [7,2; k. A.] 19 (27,1)	34	4,9 [0,9; k. A.] 14 (41,2)	0,36 [0,17; 0,76] p = 0,005
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	70	k. A. [7,2; k. A.] 4 (5,7)	34	n. e. [3,3; k. A.] 3 (8,8)	RR: 0,65 ^g [0,15; 2,73] p = 0,618 ^h

- a Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG Performance Status, Hirnmetastasen zu Studienbeginn und vorangegangener Strahlentherapie.
b Log-Rank-Test, stratifiziert nach unter Buchstabe a genannten Faktoren.
c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung.
d Angaben aus dem Ergebnisbericht des pharmazeutischen Unternehmers (Tumorevaluation durch verblindetes unabhängiges Reviewkomitee (IRC)).
e Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.
f Nebenwirkungen werden für die erste Behandlungsphase bis zum Krankheitsprogress dargestellt.
g asymptotische Berechnung des Konfidenzintervalls.
h unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; RR = Relatives Risiko

- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt:
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
- a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt
ca. 160 – 1060 Patienten
- b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt
ca. 40 – 250 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alecensa[®] (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2017): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

ALK-Nachweis

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Certinib infrage kommt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	103 581,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Certinib	70 668,02 €
Docetaxel	20 741,53 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 – 166,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
entfällt					
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Certinib	entfällt				
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Certinib nicht infrage kommt:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Alectinib	103 581,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.10.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. April 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Alectinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.09.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 29.08.2017

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	21.08.2017
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	11.08.2017
medac GmbH	11.08.2017
Takeda GmbH	18.08.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA	18.08.2017
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2017
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	22.08.2017
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.08.2017

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Chlistalla, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Knoerzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Köhler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Simon, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Henschel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Griebsch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda GmbH						
Kretz, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rancea, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA						
Markhauser, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ebner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V						
Eberhardt, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Roche Pharma GmbH

Datum	21.08.2017
Stellungnahme zu	Alectinib/Alecensa®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.19	<p>1) Einreichung der Ergebnisse der ALUR-Studie (RCT)</p> <p>Das IQWiG kommentiert in seiner Bewertung vom 28.07.2017 (IQWiG-Bericht Nr. 526), dass dem Dossier zu Alectinib nicht zu entnehmen sei, warum die Daten der ALUR-Studie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlagen. In ClinicalTrials.gov sei als Datum für die primäre Datenanalyse der 26.01.2017 angegeben.</p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung sind zur Nutzenbewertung Datenanalysen gefordert, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten. Diese Daten aus der ALUR-Studie lagen uns bei Dossiereinreichung noch nicht vor. Aus diesem Grund konnte die ALUR-Studie nicht in das Dossier eingeschlossen werden. Dies wurde im eingereichten Dossier beschrieben (siehe Modul 4A, S. 99). [1]</p> <p>Hierzu ist es wichtig zu wissen, dass sich das auf der Internetseite ClinicalTrials.gov angegebene Datum (26.01.2017) auf den Datenschnitt der Studie bezieht („final data collection date for primary outcome measure“). [2] Die Primäranalyse erfolgte hingegen erst nach weiteren, für alle klinischen Studien standardisierten Prozessschritten. Diese sind stets zwingend notwendig, um die Durchführung der darauffolgenden</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Primäranalyse zuverlässig und statistisch korrekt sicherzustellen, bevor die Primäranalyse durchgeführt werden kann und die vollständigen Studienergebnisse vorliegen. Hierzu gehört die Datenbereinigung (Data Cleaning) mit anschließendem Data Review Meeting. Bei der Datenbereinigung werden z.B. die klinische Studiendatenbank mit der Safety Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers abgeglichen sowie Datenübersichten und Einzelfallberichte erstellt. Im Rahmen der Datenbereinigung ergeben sich zudem immer wieder Rückfragen an die Studienzentren (sog. Queries), deren Beantwortung Zeit in Anspruch nimmt. Nach der Beendigung der Datenbereinigung wird die Datenbank geschlossen. Erst danach kann Einsicht in die ersten Studienergebnisse genommen werden. Für die ALUR-Studie stand am 03.04.2017 fest, dass das primäre Studienziel erreicht wurde. Bis die gemäß Studienprotokoll definierten Analysen vollständig und qualitätsgeprüft vorlagen, vergingen weitere Wochen. Der Abschlussbericht, der die verfügbaren Daten zu allen Endpunkten der ALUR-Studie vollständig abbildet und damit den Anforderungen an eine Datenanalyse im Sinne der Verfahrensordnung genügt, lag nach Qualitätsprüfung am 16.06.2017 vor. [3]</p> <p>Die beschriebene Vorgehensweise hatten wir vorab mit dem G-BA abgesprochen und im Dossier die Einreichung der ALUR-Daten im Rahmen der Stellungnahme angekündigt.</p> <p>Im Folgenden werden die ALUR-Studie und ihre wichtigsten</p>	<p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienergebnisse im Hinblick auf die Fragestellung der Nutzenbewertung analog zu den Anforderungen für ein Dossier zusammenfassend dargestellt und bewertet.</p> <p><u>Studiendesign und Methodik</u></p> <p>Die ALUR-Studie ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte und offene multizentrische internationale Phase III-Studie. Sie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positiven NSCLC (Stadium IIIB/IV), die bereits eine Behandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib erhalten haben. Es geht damit um Patienten, die schon mehrfach vorbehandelt sind.</p> <p>In die Studie wurden 107 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Alectinib-Arm (n = 72) bzw. den Chemotherapie-Arm (n = 35) randomisiert. Hierbei wurde stratifiziert nach ECOG-PS (0/1 vs. 2) und nach Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) in Kombination mit der Unterscheidung, ob Patienten mit Hirnmetastasen eine vorangegangene Strahlentherapie erhalten hatten (ja vs. nein). Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Chemotherapie zum Progress kam, konnten anschließend zur Behandlung mit Alectinib wechseln (Crossover). Für Patienten, die unter Alectinib einen Progress erlitten, war die weitere Behandlung mit Alectinib möglich, bis kein weiterer therapeutischer Nutzen mehr</p>	<p>Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die ALUR-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten haben. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers lag zum maßgeblichen Zeitpunkt für die Dossiereinreichung (01. Mai 2017) noch keine Auswertung der Studienergebnisse entsprechend den CONSORT-Vorgaben vor. Die Studie erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu erwarten war.</p> <p>Das primäre Studienziel war die Prüfarzt-basierte Bewertung der Wirksamkeit von Alectinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) anhand des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival). Das wesentliche sekundäre Studienziel war die Bewertung des ZNS-Ansprechens (CORR, CNS objective response rate) bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn (IRC basiert; Independent Review Committee gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Version 1.1).</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Primäranalyse der Studie. Diese wurde durchgeführt, als 52 PFS-Ereignisse eingetreten waren. Zu diesem Zeitpunkt waren 107 Patienten in die Studie randomisiert.</p> <p><u>Studienpopulation</u></p> <p>Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 55,9 Jahre alt. Der Anteil männlicher Patienten betrug 54,2 %, und 83,2 % der Patienten waren kaukasisch. Zu Studienbeginn betrug der ECOG-PS bei 89,7 % der Patienten 0 oder 1, 96,3 % befanden sich in Stadium IV und 68,2 % der Patienten waren bereits von Hirnmetastasen betroffen. 37,4 % der Patienten hatten für ihre Hirnmetastasen bereits eine Strahlenbehandlung erhalten. [4]</p> <p>Nach Progress setzten 24 Patienten im Chemotherapie-Arm</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>(70,6 % der randomisierten Patienten) die Therapie nach Crossover mit Alectinib fort. Im Alectinib-Arm befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch 44 Patienten unter der Studienmedikation. 5 Patienten wurden nach Progress mit Alectinib weiterbehandelt.</p> <p><u>Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Zur Patientenrelevanz des Endpunktes wird auf den mit dieser Stellungnahme eingereichten Ergebnisbericht zur ALUR-Studie verwiesen. [4]</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, ITT-Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Alectinib</th> <th colspan="2">Docetaxel/Pemetrexed</th> <th colspan="2">Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Median (Monate) [95 %-KI]</th> <th>Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th>Median (Monate) [95 %-KI]</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Gesamtüberleben (OS)</td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>16/72 (22,2)</td> <td>12,6 [9,7; n.e.]</td> <td>7/35 (20,0)</td> <td>n.e. [n.e.; n.e.]</td> <td>0,89 [0,35; 2,24]</td> <td>0,7972</td> </tr> </tbody> </table> <p>ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit</p>	Studie	Alectinib		Docetaxel/Pemetrexed		Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	Gesamtüberleben (OS)							ITT	16/72 (22,2)	12,6 [9,7; n.e.]	7/35 (20,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,89 [0,35; 2,24]	0,7972	
Studie	Alectinib		Docetaxel/Pemetrexed		Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed																								
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert																							
Gesamtüberleben (OS)																													
ITT	16/72 (22,2)	12,6 [9,7; n.e.]	7/35 (20,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,89 [0,35; 2,24]	0,7972																							

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar): Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifizierten log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ECOG-PS (0/1 vs. 2) sowie Hirnmetastasen bei Studienbeginn und vorangegangene Strahlentherapie (keine Hirnmetastasen, Hirnmetastasen ohne Strahlentherapie, Hirnmetastasen mit Strahlentherapie) [4]</p> <p>Zum Zeitpunkt der Primäranalyse waren unter Alectinib 22,2 % der Patienten verstorben und unter Chemotherapie 20,0 %. Aufgrund der niedrigen Anzahl an Ereignissen sind die Daten zum Gesamtüberleben als unreif zu betrachten. Das mediane Überleben betrug im Alectinib-Arm 12,6 Monate (95 %-KI [9,7; n.e.]), für Patienten im Chemotherapie-Arm ist es nicht bewertbar.</p> <p>In der stratifizierten Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR = 0,89; 95 %-KI [0,35; 2,24], p = 0,7972).</p>	

Für die Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass ein hoher Anteil an Patienten, die zu Beginn im Chemotherapie-Arm behandelt wurden, nach Progress zur Behandlung mit Alectinib wechselte (70,6 %). Da diese Patienten als dem Chemotherapie-Arm zugehörig in die Auswertung eingehen, sind die Ergebnisse entsprechend zuungunsten von Alectinib verzerrt. Aus diesem Grund wird für das Gesamtüberleben von einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel/Pemetrexed ausgegangen.

Progressionsfreies Überleben

Zur Patientenrelevanz des Endpunktes wird auf den mit dieser Stellungnahme eingereichten Ergebnisbericht zur ALUR-Studie verwiesen. [4]

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben, ITT-Population, IRC basiert

Studie	Alectinib		Docetaxel/ Pemetrexed		Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Progressionsfreies Überleben (PFS; IRC basiert)						
ITT	28/72 (38,9)	7,1 [6,3; 10,8]	21/35 (60,0)	1,6 [1,3; 4,1]	0,32 [0,17; 0,59]	0,0001

IRC: unabhängiges, verblindetes Review komitee; ITT: Intention-to-treat-Population; KI:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Studie (Hazard Ratio: 0,89 [0,35; 2,24], p-Wert = 0,797). Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, betrug 12,6 Monate. Für die Patienten unter Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht.

Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 68,6 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Alectinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse
p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifizierten log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ECOG-PS (0/1 vs. 2) sowie Hirnmetastasen bei Studienbeginn und vorangegangene Strahlentherapie (keine Hirnmetastasen, Hirnmetastasen ohne Strahlentherapie, Hirnmetastasen mit Strahlentherapie) [4]

Gemäß IRC trat bei 38,9 % der Patienten im Alectinib-Arm und bei 60,0 % der Patienten im Chemotherapie-Arm ein PFS-Ereignis auf. Das mediane PFS betrug 7,1 Monate unter Alectinib (95 %-KI [6,3; 10,8]) und 1,6 Monate unter Chemotherapie (95 %-KI [1,3; 4,1]). Das Risiko für das Auftreten eines PFS-Ereignisses war im Alectinib-Arm signifikant um 68 % geringer als im Chemotherapie-Arm (HR = 0,32 (KI: [0,17; 0,59], p = 0,0001). Durch Alectinib wurde das PFS (gemäß IRC) somit statistisch signifikant und klinisch relevant um 5,5 Monate verlängert.

Auch die Ergebnisse gemäß Prüfarzt-Bewertung zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter Alectinib. Das mediane PFS betrug 9,6 Monate (95 %-KI [6,9; 12,2]) unter Alectinib und 1,4 Monate (95 %-KI [1,3; 1,6]) unter Docetaxel/Pemetrexed. Dies entspricht einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung durch Alectinib um 8,2 Monate (HR = 0,15; 95 %-KI [0,08; 0,29]; p < 0,0001).

Das PFS im Chemotherapie-Arm ist mit den Ergebnissen aus anderen publizierten Studien in diesem Therapiesetting vergleichbar. Die Zunahme des PFS durch Alectinib hingegen stellt eine wesentliche Verbesserung dar, die durch die bisher zugelassenen Substanzen in der dritten Therapielinie des ALK-positiven NSCLC nicht erreicht wurde. [5] Aus diesem Grund wird von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Alectinib im Vergleich zu Docetaxel/ Pemetrexed ausgegangen.

Tumoransprechen

Zur Patientenrelevanz des Endpunktes wird auf den mit dieser

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, statistisch signifikant länger. Im Median betrug das PFS für diese Patienten 7,1 Monate versus 1,6 Monate für Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden (Hazard Ratio: 0,32 [0,17; 0,59], p-Wert = 0,0001).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST¹¹ 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

¹¹ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Stellungnahme eingereichten Ergebnisbericht zur ALUR-Studie verwiesen. [4]

Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen, ITT-Population, IRC basiert

I. II. R	Studie	Alectinib	Docetaxel/ Pemetrexed	Alectinib Docetaxel/Pemetrexed	vs.
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Objektive Ansprechrate (ORR; IRC basiert)					
ITT		26/72 (36,1)	4/35 (11,4)	3,07 [1,16; 8,17]	0,0245
				4,24 [1,34; 13,43]	
				0,25 [0,08; 0,41] ^a	

ARR: absolute Risikoreduktion; IRC: unabhängiges, verblindetes Review komitee; ITT: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; p-Wert: Wald Test; logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlung, ECOG-PS (0/1 vs. 2) und Hirnmetastasen bei Studienbeginn und vorangegangene Strahlentherapie (keine Hirnmetastasen, Hirnmetastasen ohne Strahlentherapie, Hirnmetastasen mit Strahlentherapie)

a: Das KI unterscheidet sich von den Werten im klinischen Studienbericht, da es für die vorliegende Analyse modellbasiert und für den klinischen Studienbericht mit der Hauck-Anderson-Methode berechnet wurde. [4]

Die objektive Ansprechrate (IRC basiert) war in der stratifizierten Analyse unter Alectinib mit 36,1 % statistisch signifikant höher als unter Chemotherapie (11,4 %) (RR = 3,07, 95 %-KI [1,16; 8,17]; p = 0,0245). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug unter Alectinib 9,7 Monate (95 %-KI [5,6; n.e.]). Für die vier Patienten, die im Chemotherapie-Arm auf die Therapie ansprachen, war die mediane Dauer noch nicht berechenbar.

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt bestes Gesamtansprechen,

ITT-Population

Studie ALUR	Alectinib	Docetaxel/ Pemetrexed
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Beste Gesamtansprechrates (BOR)		
ITT – IRC		
Komplettes Ansprechen (CR)	0/72 (0,0)	0/35 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	26/72 (36,1)	4/35 (11,4)
Stabile Erkrankung (SD)	29/72 (40,3)	13/35 (37,1)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	6/72 (8,3)	12/35 (34,3)
Nicht evaluiert ^a (NE)	11/72 (15,3)	6/35 (17,1)
ITT - Prüfarzt		
Komplettes Ansprechen (CR)	0/72 (0,0)	0/35 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	27/72 (37,5)	1/35 (2,9)
Stabile Erkrankung (SD)	31/72 (43,1)	9/35 (25,7)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	4/72 (5,6)	20/35 (57,1)
Nicht evaluiert ^a (NE)	10/72 (13,9)	5/35 (14,3)
<p>Durch Rundungen bedingt kann es zu Abweichungen bei den Prozentangaben in der Summe kommen (99,9 % bzw. 100,1 % statt 100,0 %).</p> <p>IRC: verblindetes Review-Komitee; ITT: Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse</p> <p>a: Für einen Teil der Patienten lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine bestätigte Bewertung des Tumoransprechens vor. Diese Patienten wurden in zeitlicher Nähe zum Datenschnitt rekrutiert. Sie befanden sich zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend lange in der Studie, um eine Folgebewertung des Tumoransprechens erhalten zu haben. [4]</p>		

Die Ergebnisse zur besten Gesamtansprechrates (IRC basiert) zeigen, dass unter Alectinib bei deutlich mehr Patienten (36,1 %) ein partielles Ansprechen gemessen wurde als unter Chemotherapie (11,4 %). Gleichzeitig war der Anteil der Patienten mit fortschreitender Erkrankung unter Chemotherapie deutlich höher (34,3 %) als unter

Alectinib (8,3 %). Die Ergebnisse gemäß Prüfarzt-Bewertung bestätigen den Vorteil von Alectinib hinsichtlich partiellem Ansprechen (37,5 % bei Alectinib vs. 2,9 % bei Chemotherapie) und fortschreitender Erkrankung (5,6 % bei Alectinib vs. 57,1 % bei Chemotherapie). [6]

Durch den Einsatz von Alectinib bildet sich bei mehr als einem Drittel der vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC der Tumor zurück. Beim Lungenkrebs sind Spontanremissionen äußerst selten, für die Entität ALK-positives NSCLC sind keine bekannt. Das Ansprechen des Tumors im metastasierten Stadium ist daher klinisch relevant und die Grundlage für die Verzögerung eines weiteren Progresses und einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik. Für die Patienten kann dies eine Zeit ohne tumorlast-bedingte Krankheitssymptome ermöglichen. Entsprechend wird von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Alectinib im Vergleich zu Docetaxel/Pemetrexed ausgegangen.

ZNS-Ansprechen

Der Endpunkt ZNS-Ansprechen ist für die Bewertung von Substanzen zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC von besonderer klinischer Bedeutung. [7] Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Hirnmetastasen steigt mit der Dauer der Behandlung des NSCLC weiter an. Nach Behandlung mit Crizotinib liegen bei 50-60% der Patienten zusätzlich zum Primärtumor auch Hirnmetastasen vor. [8-11] Dadurch verschlechtert sich die Prognose der zugrundeliegenden malignen Erkrankung deutlich. [12, 13] Nach Diagnosestellung von Hirnmetastasen ist der weitere Verlauf der Erkrankung nahezu sicher vorhersagbar und die verbleibende Überlebenszeit ohne Behandlung äußerst begrenzt. [14]

Von Größe, Lage und Wachstumsverhalten der Hirnmetastasen ist es abhängig, wann eine Symptomatik auftritt und wie sie sich manifestiert. Die Symptome können je nach Lokalisation der Hirnmetastasen sehr unterschiedlich sein. Zu den für den Patienten belastenden Symptomen zerebraler Metastasierungen gehören Kopfschmerzen, Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition, Koordinationsverlust, Übelkeit und

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.

Erbrechen sowie sensorische Störungen. Hinzu kommen Angst und depressive Verstimmung, da Patienten Hirnmetastasen als besonders bedrohlich empfinden.

Mit Zunahme der Größe und je nach Lage der Metastasen können Anzeichen von erhöhtem intrakranialen Druck, fokale neurologische Symptome wie Hemiparesen, Aphasien, Ataxien, Sehstörungen oder auch Hirnstammsymptomatiken, epileptische Anfälle und neurokognitive Defizite zur Erstsymptomatik hinzukommen. [14-17] Viele dieser Beschwerden führen zu weiteren Einschränkungen der Selbstständigkeit, weil die Patienten nicht mehr Auto fahren dürfen oder sich nur unsicher alleine bewegen können. Im Falle einer Absiedelung von ZNS-Metastasen im Rückenmark oder der Wirbelsäule mit sekundärer Beteiligung des Spinalkanals sind Symptome von zunehmenden Rückenschmerzen bis hin zur Querschnittssymptomatik möglich. [14] Rückenmarksmetastasierungen betreffen etwa 4-14% der Patienten, meist in fortgeschrittenen Therapiestadien. [18, 19] Daher verschlechtert sich bei Patienten, die ZNS- oder Hirnmetastasen entwickeln bzw. bei denen diese weiter wachsen, nicht nur die Prognose der zugrundeliegenden Erkrankung. In der ihnen verbleibenden Lebenszeit müssen sie auch mit starken Einschränkungen der Lebensqualität aufgrund der Symptomatik der ZNS- und Hirnmetastasen rechnen. [20, 21]

Die Anzahl der Therapieoptionen für Hirnmetastasen ist begrenzt. Chirurgische Eingriffe oder stereotaktische Radiochirurgie kommen nur bei einer geringen Anzahl zerebraler (Erst-) Metastasen in Frage und auch nur, wenn die therapeutische Zugänglichkeit der Läsionen dies ermöglicht. Es handelt sich in der Regel um tiefgreifende Eingriffe am Gehirn, die für Patienten sehr belastend sind. Gleichzeitig sind die Erfolgsaussichten gezielter strahlentherapeutischer Maßnahmen begrenzt. Es können neue Metastasen in nicht behandelten ZNS-Arealen und Lokalrezidive auftreten. [22] Die chemotherapeutische Behandlung ist in der Regel keine Alternative. Die meisten Chemotherapien erreichen die Hirnmetastasen nicht, da sie die Blut-Hirnschranke nicht überwinden bzw. durch Efflux-Mechanismen aktiv

wieder aus dem ZNS ausgeschleust werden. Studien zeigen, dass die ZNS-Ansprechrates unter Chemotherapie sehr gering ist bzw. ein ZNS-Ansprechen bei keinem Patienten unter Chemotherapie auftrat. [4, 23-25] Die Applikation von Chemotherapie direkt in das Gehirn, z.B. bei Vorliegen einer Metastasierung der Hirnhaut, kommt im Allgemeinen auch nicht in Frage. Chemotherapeutika sind zu toxisch oder für diese Art der Anwendung nicht zugelassen oder die Hirnmetastasen sprechen nicht auf die Chemotherapie an.

So verbleibt für den Therapeuten sehr oft - gewissermaßen als letzte Therapieoption - die Ganzhirnbestrahlung (WBRT). Diese führt in vielen Fällen zu akuten, für Patienten belastenden Begleiterscheinungen wie starke Abgeschlagenheit (Fatigue), Schwindel, langanhaltender Haarausfall oder Übelkeit. Es kann aber auch zur Zunahme peritumorale Ödeme und damit zu einer weiteren Verschlechterung der zerebralen Symptomatik bei bestrahlten Patienten kommen. Zudem können nach einer WBRT bestrahlungsbedingte Nekrosen, Enzephalopathien, Demyelinisierungen und Gefäßschäden auftreten. Diese sind teilweise irreversibel oder sogar progredient. Letztlich kann die WBRT darüber hinaus auch Langzeitfolgen wie neurokognitive Defizite oder eine Insuffizienz der Hirnanhangdrüse haben. [26, 27] Zusätzlich zu der mit der WBRT einhergehenden möglicherweise massiven Einschränkung der Lebensqualität durch akute oder späte Bestrahlungsfolgen ist zu berücksichtigen, dass eine solche Therapie nur in ca. 40% der Fälle wirksam im Sinne eines Ansprechens ist. [28-30]

Aufgrund der begrenzten Anzahl an Therapieoptionen, die teilweise mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität und den Aktivitäten des täglichen Lebens einhergehen, und der häufigen Entwicklung von Hirnmetastasen beim ALK-positiven NSCLC sind neue Therapien notwendig, die sowohl der Entwicklung von Hirnmetastasen als auch dem Wachstum von bereits vorhandenen Hirnmetastasen entgegenwirken und damit den Einsatz von Chirurgie und Bestrahlung so lange wie möglich verzögern. [31, 32] Gerade Patienten mit ALK-positivem NSCLC sind häufig bereits mehrfach am Gehirn operiert und

bestrahlt worden und erleiden dennoch erneut einen zerebralen Progress, so dass Medikamente benötigt werden, die in dieser Situation noch zu einem ZNS-Ansprechen führen.

Die Bewertung der ZNS-Wirksamkeit von neuen Therapieoptionen anhand des ZNS-Ansprechens durch bildgebende Verfahren ist der diagnostische Standard im Versorgungsalltag. [14] Zugleich wird anhand dieses Messverfahrens final darüber entschieden, welche Therapie der Patient erhält (Radiochirurgie oder WBRT oder Chirurgie). Hirnmetastasen können je nach Anzahl und Lokalisation bereits ohne Begleitsymptomatik einen Therapiewechsel (derzeit zur WBRT) erfordern. Größe und Lage der Hirnmetastasen korrelieren zudem nicht sicher mit der klinischen Symptomatik. Deshalb ist die Messung der zerebralen Symptomatik in diesen Fällen nicht geeignet, um die ZNS-Wirksamkeit einer Behandlung zu bewerten, sondern als Zusatzinstrument zu verstehen. Das wesentliche Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlung bei Hirnmetastasen ist daher das ZNS-Ansprechen basierend auf bildgebenden Verfahren.

Beim Lungenkrebs sind Spontanremissionen äußerst selten, für die Entität ALK-positives NSCLC sind keine bekannt. Das Ansprechen der Hirnmetastasen ist deshalb direkt auf die Therapie zurückzuführen. Ohne Behandlung ist der weitere Verlauf der Erkrankung schicksalhaft und die verbleibende Überlebenszeit äußerst begrenzt. Solange eine Hirnmetastase auf die Therapie anspricht, kann sie nicht weiterwachsen und symptomatisch werden bzw. die Symptomatik verstärken. Bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen ist daher entscheidend, das Wachstum von Hirnmetastasen durch die Behandlung frühzeitig aufzuhalten, bevor diese symptomatisch werden. Bei Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen kann eine Reduktion der Metastasengröße bzw. das vollständige Verschwinden der Metastasen zur Abnahme von Symptomen, im idealen Fall zum vollständigen Rückgang von Symptomen führen.

Für Patienten hat das ZNS-Ansprechen auf eine orale Therapie mit Alectinib große Vorteile. Ihre Hirnmetastasen wurden meist schon mehrfach vorbehandelt und weitere Therapien, die die Lebensqualität

stark beeinträchtigen und Lebenszeit kosten (Bestrahlungen an mehreren Behandlungstagen im Strahlentherapiezentrum) bleiben ihnen dadurch für eine längere Zeit erspart. Stattdessen können sie ihr tägliches Leben weiterleben und den Alltagsherausforderungen auf gewohnte Weise begegnen. Das Erleben einer progressionsfreien Zeit bietet zudem die Möglichkeit psychischer und körperlicher Erholung und Stabilisierung. Von einer lang anhaltenden systemischen und intrakraniellen Remission profitieren die bei ALK-positivem NSCLC tendenziell jüngeren Patienten besonders.

Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen, IRC basiert

Studie ALUR	Alectinib	Docetaxel/ Pemetrexed	Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]	p-Wert
Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR; IRC basiert)				
mCITT	13/24 (54,2)	0/16 (0,0)	18,18 [1,16; 285,24] 39,27 [2,11; 731,96] 0,52 [0,31; 0,73]	0,039
CITT ^a	18/50 (36,0)	0/26 (0,0)	19,42 [1,22; 309,66] 30,06 [1,73; 522,99] 0,35 [0,20; 0,49]	0,036

ARR: absolute Risikoreduktion; CITT: Intention-to-treat-Population mit Hirnmetastasen (messbar und nicht-messbar); IRC: verblindetes Reviewkomitee; KI: Konfidenzintervall; mCITT: Intention-to-treat-Population mit messbaren Hirnmetastasen; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; Alle Schätzer/KIs wurden als unstratifizierte Analyse mit Continuity Correction von 0,5 berechnet (aufgrund fehlender Ereignisse im Docetaxel/Pemetrexed-Arm); p-Wert: Z-Test

a: Die CITT-Population umfasst Patienten mit messbaren und nicht-

messbaren Hirnmetastasen (gemäß RECIST Version 1.1). Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung konnten aufgrund der Definitionskriterien kein partielles Ansprechen (PR) erreichen. Durch die Berücksichtigung beider Gruppen ist die Ansprechrate vergleichsweise geringer als in der mCITT-Population. [4]

Der patientenrelevante Vorteil einer Behandlung mit Alectinib gegenüber Chemotherapie zeigt sich vor allem im klinisch sehr beeindruckenden Ansprechen von Hirnmetastasen (IRC basiert) trotz Vorbehandlung. Die objektive ZNS-Ansprechrate betrug unter Alectinib 54,2 % bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen (mCITT) gemäß RECIST bzw. 36,0 % in der CITT-Population, die Patienten mit messbaren und nicht-messbaren Hirnmetastasen umfasst. Unter Docetaxel/Pemetrexed gab es in beiden Analysepopulationen jeweils keinen Patienten mit einem ZNS-Ansprechen. Der Behandlungseffekt von Alectinib war für beide Analysepopulationen statistisch signifikant (mCITT: RR = 18,18, 95 %-KI [1,16; 285,24], p = 0,039; CITT: RR = 19,42, 95 %-KI [1,22; 309,66], p = 0,036).

In beiden Analysepopulationen wurde die mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht (mCITT: 95 %-KI [3,6; n.e.], CITT: 95 %-KI [6,2; n.e.]. Da unter Chemotherapie kein Patient ein ZNS-Ansprechen zeigte, war die mediane Dauer des Ansprechens unter Chemotherapie nicht berechenbar.

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt beste ZNS-Gesamtansprechrate, IRC basiert

Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben ZNS-Metastasen eine hohe klinische Relevanz. Die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten. Entsprechend wird der präventiven Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Dieser Effekt ließe sich allerdings nur bei Patienten beurteilen, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufweisen.

In der vorliegenden Studie wurden größtenteils Patienten eingeschlossen, die bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen hatten (71 %). In seinem Ergebnisbericht zur Studie ALUR stellt der pharmazeutische Unternehmer zum einen den Endpunkt „ZNS-Ansprechrate“ dar, welcher für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn ausgewertet wurde. Zum anderen wird der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ aufgeführt, welcher sowohl für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen untersucht wurde. Allerdings ist die Fallzahl der Patienten ohne bestehende Hirnmetastasen zu Studienbeginn sehr klein.

Die Erhebung des ZNS-Ansprechens erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST 1.1 Kriterien, welche im Vergleich zu den RANO-Kriterien nicht spezifisch für die Evaluierung von Hirnmetastasen sind. Die ZNS-spezifische Symptomatik wurde in der Studie mit dem EORTC QLQ-BN20 Fragebogen erhoben, allerdings nicht im Ergebnisbericht zur ALUR-Studie dargestellt.

Studie ALUR	Alectinib	Docetaxel/ Pemetrexed
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Beste ZNS-Gesamtansprechrates (CBOR)		
mCITT – IRC		
Komplettes Ansprechen (CR)	1/24 (4,2)	0/16 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	12/24 (50,0)	0/16 (0,0)
Stabile Erkrankung (SD)	6/24 (25,0)	5/16 (31,3)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	3/24 (12,5)	8/16 (50,0)
Nicht evaluiert ^b (NE)	2/24 (8,3)	3/16 (18,8)
CITT^a - IRC		
Komplettes Ansprechen (CR)	6/50 (12,0)	0/26 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	12/50 (24,0)	0/26 (0,0)
Stabile Erkrankung (SD)	22/50 (44,0)	7/26 (26,9)
Fortschreitende Erkrankung (PD)	4/50 (8,0)	12/26 (46,2)
Nicht evaluiert ^b (NE)	6/50 (12,0)	7/26 (26,9)
<p>Durch Rundungen bedingt kann es zu Abweichungen bei den Prozentangaben in der Summe kommen (99,9 % bzw. 100,1 % statt 100,0 %).</p> <p>CITT: Intention-to-treat-Population mit Hirnmetastasen (messbar und nicht-messbar); IRC: unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee; mCITT: Intention-to-treat-Population mit messbaren Hirnmetastasen; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse</p> <p>a: Die CITT Population beinhaltet Patienten mit messbaren und nicht-messbaren Hirnmetastasen. Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung konnten aufgrund der Definitionskriterien kein partielles Ansprechen (PR) erreichen. Durch die Berücksichtigung beider Gruppen ist die Ansprechrates vergleichsweise geringer als in der mCITT-Population.</p> <p>b: Für einen Teil der Patienten lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine bestätigte Bewertung des Tumoransprechens vor. Diese Patienten wurden in zeitlicher Nähe zum Datenschnitt rekrutiert. Sie befanden sich zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend lange in der Studie, um eine Folgebewertung des Tumoransprechens erhalten zu haben. [4]</p>		

Die Verbesserung bzw. Verschlechterung der ZNS-spezifischen Symptomatik ist patientenrelevant. Hierzu liegen jedoch keine belastbaren Daten vor.

In der Population der Patienten mit messbaren Hirnmetastasen wurde bei 50 % unter Alectinib zu Studienbeginn (mCITT) ein partielles Ansprechen gemessen. Im Chemotherapie-Arm wurde dies bei keinem Patienten erreicht. Gleichzeitig war der Anteil der Patienten mit fortschreitender Erkrankung unter Docetaxel/Pemetrexed deutlich höher (50,0 %) als unter Alectinib (12,5 %).

In der Population der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (CITT, messbare und nicht-messbare Hirnmetastasen) erreichten unter Alectinib 12 % der Patienten ein komplettes und 24,0 % ein partielles ZNS-Ansprechen. Unter Docetaxel/Pemetrexed gab es keinen Patienten mit einem kompletten oder partiellen ZNS-Ansprechen. Der Anteil der Patienten, deren Hirnmetastasen unter der Therapie mit Docetaxel/Pemetrexed progredient wurden, war in dieser Population mit 46,2 % wesentlich höher als der Anteil in Behandlung mit Alectinib (8,0 %).

Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress, IRC basiert

Studie ALUR	Alectinib		Docetaxel/ Pemetrexed		Alectinib vs. Docetaxel/ Pemetrexed	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ZNS-Progress						
ITT	9/72 (12,5)	n.e. [8,1; n.e.]	15/35 (42,9)	2,4 [1,4; n.e.]	0,14 [0,06; 0,36]	< 0,0001
CITT	9/50 (18,0)	n.e. [6,8; n.e.]	13/26 (50,0)	1,6 [1,3; 9,9]	0,16 [0,06; 0,43]	< 0,0001

WCITT	0/22 (0,0)	n.e.	2/9 (22,2)	4,1 [1,5; n.e.]	n.e.	n.e.
<p>CITT: Intention-to-treat-Population mit Hirnmetastasen (messbar und nicht-messbar); IRC: unabhängiges, verblindetes Review komitee; ITT: Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar; WCITT: Intention-to-treat-Population ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn</p> <p>p-Wert: aus (zweiseitigem) stratifizierten log-rank-Test; Hazard Ratio (HR): Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable, stratifiziert nach ECOG-PS (0/1 vs. 2) sowie Hirnmetastasen bei Studienbeginn und vorangegangene Strahlentherapie (keine Hirnmetastasen, Hirnmetastasen ohne Strahlentherapie, Hirnmetastasen mit Strahlentherapie) [4]</p>						
<p>In der ITT-Population war das Risiko für einen ZNS-Progress durch Alectinib statistisch signifikant um 86 % reduziert (HR = 0,14, 95 %-KI [0,06; 0,43], $p < 0,0001$). Unter Alectinib kam es bei 12,5 % der Patienten zum Progress, unter Chemotherapie bei 42,9 %. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurde die mediane Zeit bis zum ZNS-Progress im Alectinib-Arm nicht erreicht. Im Chemotherapie-Arm betrug sie 2,4 Monate (95 %-KI [1,3; 9,9]).</p> <p>Bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn (CITT) wurde das Risiko eines ZNS-Progresses durch die Behandlung mit Alectinib statistisch signifikant um 84 % reduziert (HR = 0,16, 95 %-KI [0,06; 0,43], $p < 0,0001$). Unter Alectinib hatten 18,0 % der Patienten einen Progress, unter Docetaxel/Pemetrexed waren es 50,0 %. Die mediane Zeit bis zum ZNS-Progress wurde im Alectinib-Arm aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht erreicht. Im Chemotherapie-Arm betrug sie 1,6 Monate (95 %-KI [1,3; 9,9]).</p> <p>In der Population der Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn (WCITT) trat unter Alectinib kein ZNS-Progress auf. In Behandlung mit Docetaxel/Pemetrexed wurde bei 2 von 9 Patienten ein ZNS-Progress festgestellt. Das Hazard Ratio ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Alectinib-Arm nicht interpretierbar. [6]</p>						

Dramatischer Effekt im ZNS-Ansprechen

Das IQWiG kommentiert, dass der beobachtete Unterschied in der ZNS-Ansprechrates zwischen den einarmigen Phase-II-Studien zu Alectinib und der Studie ASCEND-5 zu Ceritinib in einer Größenordnung liegt, die sich wahrscheinlich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären lässt.

Basierend auf diesem Kommentar des IQWiG wurden die Ergebnisse aus den einarmigen Studien auf Vorliegen eines dramatischen Effektes geprüft. Im Methodenpapier spezifiziert das IQWiG als Voraussetzung für einen dramatischen Effekt ein relatives Risiko > 10 und einen p-Wert $< 1\%$. [33] Diese Kriterien wurden im Folgenden für den nicht adjustierten Vergleich der einzelnen Studienarme von NP28761/NP28673 und ASCEND-5 (Chemotherapie) geprüft.

Das relative Risiko für das ZNS-Ansprechen ergab einen Effektschätzer von 19,39 mit einem zugehörigen p-Wert von $< 0,0001$ (Tab. 8). Außerdem lag die Wahrscheinlichkeit für ein ZNS-Ansprechen im Alectinib-Arm bei 60,5 %. Dies ist besonders klinisch relevant, da für ZNS-Metastasen eines ALK-positiven NSCLC keine Spontanremissionen bekannt sind. Damit sind alle im IQWiG-Methodenpapier genannten Kriterien für einen dramatischen Effekt erfüllt. Insofern ist davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt nicht mehr durch das Einwirken von Confoundern zu erklären ist, sondern auf die Behandlung mit Alectinib zurückzuführen ist.

Tabelle 8: Effektschätzer, Konfidenzintervall und p-Wert für die Ergebnisse zum ZNS-Ansprechen aus den einarmigen Studien zu Alectinib (NP28761 und NP28673) und dem Studienarm zu Docetaxel/Pemetrexed (ASCEND-5)

Patienten-population	Alectinib	Docetaxel/ Pemetrexed	Alectinib vs. Docetaxel/ Pemetrexed
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673) ^a Patienten mit Ereignis n / N (%)	ASCEND-5 ^b Patienten mit Ereignis n / N (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR): n/N; Rate [95% KI]			
IRC RECIST/ BIRC basiert	23/38 (60,5)	2/67 (3,0)	19,39 [4,82; 78,00], < 0,001
<p>BIRC: Blinded Independent Review Committee (ASCEND-5), IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673), KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse, a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [1] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel oder Pemetrexed bzw. Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinib-Arms bzw. des Chemotherapie-Arms der ASCEND-5 Studie. [34]</p>			

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich eine sehr gute ZNS-Wirksamkeit von Alectinib nach Crizotinib-Vortherapie. Im Vergleich zu Chemotherapie handelt es sich hierbei um eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung. Der dramatische Effekt im ZNS-Ansprechen aus den einarmigen Zulassungsstudien übersetzt sich in einen großen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die ALUR-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten haben. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers lag zum maßgeblichen Zeitpunkt für die Dossiereinreichung (01. Mai 2017) noch keine Auswertung der Studienergebnisse entsprechend den CONSORT-Vorgaben vor. Die Studie erlaubt einen direkten

<p>Unterschied in der ALUR-Studie. Da Alectinib sowohl das ZNS-Ansprechen als auch die Verzögerung eines ZNS-Progresses im Vergleich zu Chemotherapie deutlich verbessert, wird für den Endpunkt ZNS-Ansprechen von einem erheblichen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel/Pemetrexed ausgegangen.</p> <p>Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die Symptomatik der Patienten wurde mit den validierten Fragebögen EORTC Quality of Life Questionnaire Core (Kernfragebogen zur Lebensqualität) mit 30 Items (EORTC-QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer (Lebensqualitätsfragebogen Lungenkrebs) mit 13 Items (EORTC-QLQ-LC13) erfasst, die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30.</p> <p>Für die Mehrzahl der Symptome zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität traten weder für die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand noch für die einzelnen Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen auf. Weitere Details finden sich im Ergebnisbericht zur ALUR-Studie, der mit dieser Stellungnahme eingereicht wurde. [4]</p> <p>Bei diesen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass die ALUR-Studie für PFS gepowert ist und daher eine relativ kleine Patientenzahl erlaubt. Zudem schrieb das Protokoll eine 2:1 Randomisierung vor, d.h. im Vergleichsarm sind wenige Patienten. Eine 100 %ige Rücklaufquote der Fragebögen ist nicht zu erreichen, was die Fallzahl weiter reduziert. Insgesamt ist die Fallzahl nicht ausreichend, um für diese Endpunkte belastbare Effektschätzer zu erhalten. Daher wird für sowohl für die Symptomatik als auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von</p>	<p>Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p> <p>Die Symptomatik wurde in der vorliegenden Studie mittels der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-LC13 erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ auf Basis von Responderanalysen.</p> <p>Die Ergebnisse zeigen für Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik für die Endpunkte Diarrhoe und Alopezie. Dagegen zeigt sich ein Nachteil der Alectinib-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie für den Endpunkt Verstopfung.</p> <p>Um die Schwere dieser Symptome zu beurteilen, wurden die Studienergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen nach CTCAE¹²-Schweregrad herangezogen. Da die zugehörigen unerwünschten Ereignisse überwiegend vom CTCAE³-Grad 1 und 2 waren, werden die Symptome Diarrhoe, Alopezie und Verstopfung der Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.</p> <p>Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
---	--

¹² Common Terminology Criteria for Adverse Events

einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber Docetaxel/ Pemetrexed ausgegangen.

Zusammenfassend sind Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nur bei einzelnen nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen feststellbar, wobei die positiven Effekte von Alectinib insgesamt überwiegen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie mittels der fünf Funktionsskalen und der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ auf Basis von Responderanalysen.

Es zeigt sich für keinen Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Verträglichkeit

Zur Patientenrelevanz des Endpunktes wird auf den mit dieser Stellungnahme eingereichten Ergebnisbericht zur ALUR-Studie verwiesen. [4]

Der Endpunkt Verträglichkeit wird anhand unerwünschter Ereignisse (UE) bewertet, die Rückschlüsse auf die generelle Verträglichkeit von Alectinib gegenüber Docetaxel/Pemetrexed zulassen. Zudem wird die spezifische Verträglichkeit dargestellt. Diese umfasst substanzspezifische UE von Alectinib (gemäß Studienprotokoll definierte UE von speziellem Interesse (Adverse events of special interest, AESI) und ausgewählte UE (Selected adverse events)) sowie im Studienverlauf häufig dokumentierte UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in

mindestens einem der beiden Studienarme.

Tabelle 9: Ergebnisse der Endpunkte zur generellen Verträglichkeit

Studie	Alectinib	Docetaxel/ Pemetrexed	Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed	
			Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Patienten mit UE	54/70 (77,1)	29/34 (85,3)	0,52 [0,33; 0,83]	0,0039
Patienten mit UE Grad ≥ 3	19/70 (27,1)	14/34 (41,2)	0,36 [0,17; 0,76]	0,0049
Patienten mit UE Grad 3	14/70 (20,0)	10/34 (29,4)	0,37 [0,16; 0,89]	0,0206
Patienten mit UE Grad 4	5/70 (7,1)	3/34 (8,8)	0,64 [0,15; 2,82]	0,5537
Patienten mit UE Grad 5	0/70 (0,0)	1/34 (2,9)	n.e.	n.e.
Patienten mit SUE	13/70 (18,6)	5/34 (14,7)	0,89 [0,31; 2,60]	0,8353
Patienten mit Behandlungsabbru- ch wegen UE	4/70 (5,7)	3/34 (8,8)	0,30 [0,06; 1,45]	0,1156

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: not evaluable (nicht bewertbar); Wert nicht berechenbar oder nicht sinnvoll interpretierbar, p-Wert: log-rank-Test [4]

Im Alectinib-Arm traten trotz wesentlich längerer Expositionszeit insgesamt weniger UE (77,1 % vs. 85,3 %) und insbesondere weniger UE Grad ≥ 3 (27,1 % vs. 41,2 %) auf als im Vergleichsarm. Die Time-to-event-Analyse zeigte für beide Endpunkte signifikante Vorteile zugunsten von Alectinib (Patienten mit UE: HR = 0,52; 95 %-KI [0,33; 0,83], p = 0,0039); Patienten mit UE Grad ≥ 3: HR = 0,36; 95 %-KI [0,17; 0,76], p = 0,0049). Zudem zeigte sich ein Trend zugunsten von

Alectinib für ein geringeres Risiko von UE, die zum Therapieabbruch führen (HR = 0,30; 95 %-KI [0,06; 1,45]). Im Alectinib-Arm trat kein UE Grad 5 auf (0 % vs. 2,9 %).

Tabelle 10: Ergebnisse der Endpunkte zur spezifischen Verträglichkeit

Studie	Alectinib	Docetaxel/ Pemetrexed	Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed	
			Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
ALUR	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		
Ausgewählte UE				
Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung				
Interstitielle Lungenerkrankung	1/70 (1,4)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Pneumonitis	1/70 (1,4)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Patienten mit hepatobiliären Laborwert erhöhungen				
Erhöhung Aspartat- Aminotransferase (AST)	1/70 (1,4)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Erhöhung Alanin- Aminotransferase (ALT)	2/70 (2,9)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Hyperbilirubinämie	4/70 (5,7)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Erhöhung alkalische Phosphatase	0/70 (0,0)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Patienten mit hämatologischen Abweichungen				
Anämie	10/70 (14,3)	4/34 (11,8)	0,67 [0,20; 2,27]	0,5219
Neutropenie	2/70 (2,9)	5/34 (14,7)	0,11 [0,02; 0,62]	0,0038
Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen				

Obstipation	13/70 (18,6)	4/34 (11,8)	1,23 [0,39; 3,86]	0,7238
Übelkeit	1/70 (1,4)	6/34 (17,6)	0,03 [0,00; 0,31]	0,0001
Patienten mit Erkrankungen der Haut				
Hautausschlag	1/70 (1,4)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Photosensibilität	1/70 (1,4)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen				
Bradykardie	2/70 (2,9)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Patienten mit muskulären unerwünschten Ereignissen, Anstieg der Kreatinphosphokinase				
Myalgie	6/70 (8,6)	3/34 (8,8)	0,75 [0,18; 3,07]	0,6824
Erhöhung der Kreatininphosphokinase	2/70 (2,9)	0/34 (0,0)	n.e.	n.e.
Patienten mit UE ≥ 10 %				
Alopezie	0/70 (0,0)	6/34 (17,6)	n.e.	n.e.
Asthenie	7/70 (10,0)	5/34 (14,7)	0,64 [0,20; 2,00]	0,4351
Fatigue	4/70 (5,7)	9/34 (26,5)	0,16 [0,05; 0,54]	0,0008
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse [4]				

Vorteile für Alectinib zeigten sich ebenso bei den spezifischen UE, anhand derer das Verträglichkeitsprofil beider Studientherapien qualitativ verglichen wurde. Das Risiko für das Auftreten von spezifischen UE war im Alectinib-Arm im Vergleich zum Docetaxel/Pemetrexed-Arm für jeden Endpunkt entweder gleich oder geringer. Bei keinem Patienten wurde ein UE von speziellem Interesse „Adverse Events of Special Interest, AESI“ beobachtet.

Im Alectinib-Arm traten drei UE mit einer Inzidenz von ≥ 10 % auf (Anämie, Obstipation, Asthenie), im Docetaxel/Pemetrexed-Arm hatten sieben UE eine Inzidenz von ≥ 10 % (Anämie, Neutropenie, Obstipation,

<p>Übelkeit, Alopezie, Asthenie, Fatigue).</p> <p>UE, die charakteristisch für eine Chemotherapie und für Patienten oftmals belastend sind oder die mit medizinisch relevanten Komplikationen einhergehen, wurden unter Alectinib in signifikant geringerem Umfang beobachtet: Übelkeit (1,4 % vs. 17,6 %; HR = 0,03; 95 %-KI [0,00; 0,31], p = 0,0001), Fatigue (5,7 % vs. 26,5 %; HR = 0,16; 95 %-KI [0,05; 0,54], p = 0,0008), Alopezie (0 % vs. 17,6 %, HR = n.e.) und Neutropenie (2,9 % vs. 14,7 %; HR = 0,11; 95 %-KI [0,02; 0,62], p = 0,0038). Zudem wurden unter Docetaxel/ Pemetrexed schwere Neutropenien (2 Grad 3 UE, 2 Grad 4 UE), schwerwiegende Neutropenien (1 SUE) und febrile Neutropenien (1 UE, 1 SUE) beobachtet. Unter Alectinib traten diese nicht auf.</p> <p>UE, die häufig bei anderen ALK-Inhibitoren beobachtet werden und daher als ALK-Inhibitor typische UE in der ALUR-Studie definiert wurden, traten im Alectinib-Arm nur vereinzelt auf. Hierzu zählen v.a. hepatobiliäre und gastrointestinale UE. Die geringen Inzidenzen dieser für ALK-Inhibitoren als typisch geltenden spezifischen UE verdeutlichen, dass Alectinib der momentan bestverträgliche ALK-Inhibitor in der Indikation des ALK-positiven NSCLC ist.</p> <p>Durch die Therapie mit Alectinib kommt es zu einer bedeutsamen Vermeidung von schweren UE. Insbesondere werden die für die Patienten belastenden gastrointestinalen UE, die für eine Chemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed charakteristisch sind, vermieden. Diese Vorteile sind sowohl patientenrelevant als auch medizinisch bedeutsam und stellen für Patienten eine erhebliche Verbesserung dar. Es ist davon auszugehen, dass sich diese Verträglichkeitsvorteile von Alectinib gegenüber Docetaxel und Pemetrexed in zumindest gleich großem Ausmaß auch im Vergleich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie zeigen. Für die Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu Docetaxel/ Pemetrexed wird von einem beträchtlichen Zusatznutzen ausgegangen.</p>	<p>Insgesamt traten bei 77,1 % der Patienten im Alectinib-Arm und 85,3 % der Patienten im Chemotherapie-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigt sich in der Überlebenszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes „schwere unerwünschte Ereignisse“ zeigt die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten einen statistisch signifikanten Vorteil von Alectinib gegenüber Chemotherapie (Hazard Ratio: 0,36 [0,17; 0,76], p-Wert = 0,005).</p> <p>Eine Bewertung von spezifischen unerwünschten Ereignissen war aufgrund fehlender verwertbarer Daten nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Vorteil für die Behandlung mit Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, da eine Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen erreicht wird.</p>
---	---

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, ECOG-PS, Hirnmetastasen zu Studienbeginn, Hirnmetastasen zu Studienbeginn im Kombination mit vorheriger ZNS-Strahlentherapie, vorherige Strahlentherapie und für den Raucherstatus durchgeführt. Es zeigten sich zwei Belege für Interaktionen für jeweils zwei unterschiedliche Endpunkte bei zwei unterschiedlichen Subgruppen. Diese werden als Zufallsbefunde interpretiert, da sie keinem einheitlichen Trend folgen und sich durch eine medizinische Rationale nicht konsistent erklären lassen. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Die Ergebnisse sind sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS und Metastasierungsmuster auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit ALK-positivem NSCLC nach Crizotinib-Vortherapie übertragbar. [4]

Ableitung des Zusatznutzens

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel/Pemetrexed** basiert auf der deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des ZNS-Ansprechens sowie der deutlich besseren Verträglichkeit. Die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudien, auf denen das Dossier basiert, werden durch die Ergebnisse der ALUR-Studie in diesen Wirksamkeitsendpunkten und der Verträglichkeit bestätigt. Da die Fallzahl der ALUR-Studie nicht ausreicht, um für patientenberichtete Endpunkte belastbare Effektschätzer zu erhalten, ist der Zusatznutzen für die Endpunkte Symptomatik und

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) nach vorausgegangener Therapie mit Crizotinib, liegen aus der Studie ALUR Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung

<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils nicht quantifizierbar. Insgesamt entspricht dies einem beträchtlichen Zusatznutzen. Die randomisierte, kontrollierte ALUR-Studie hat eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und zeigt statistisch signifikante Effekte. Daher ist die Aussagesicherheit für den Zusatznutzen ein Hinweis.</p>	<p>mit Alectinib nicht belegt. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 68,6 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgetherapie mit Alectinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich in der Mehrzahl der Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Chemotherapie. Bei einzelnen nicht schwerwiegenden/ nicht schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen mit statistisch signifikantem Unterschied überwiegen die positiven Effekte von Alectinib.</p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorhanden, sodass ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt nicht belegt ist.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich bezüglich des Endpunktes „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)“ ein positiver Effekt von Alectinib im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed. Hinsichtlich der Endpunkte „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird für die Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC bei Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, ein geringer Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt.</p>
---	--

<p>S. 31</p>	<p>Ergänzung der ZVT um Ceritinib und Evidenz zum Vergleich von Alectinib und Ceritinib</p> <p>Der Stellenwert von Ceritinib im Anwendungsgebiet hat stark zugenommen. Dies zeigt sich in den Leitlinienempfehlungen und im Versorgungsalltag, in dem bis zur Zulassung von Alectinib fast ausschließlich Ceritinib nach Crizotinib-Vortherapie gegeben wurde. [35-37] Zudem wurde Ceritinib vom G-BA mit Zusatznutzen bewertet. [38] Daher ist Ceritinib aus Sicht von Roche eine zusätzliche Option für die ZVT.</p> <p>Mit dem Vorliegen der ALUR-Daten ist ein indirekter Vergleich von Alectinib und Ceritinib nach der Bucher-Methode möglich, um den Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Ceritinib zu zeigen. Brückenkomparator ist der Chemotherapie-Arm der Studien ALUR und ASCEND-5.</p> <p>Das Risiko für ein PFS-Ereignis gemäß Prüfarzt wurde durch Alectinib statistisch signifikant um 62 % reduziert (HR = 0,38, 95 %-KI [0,18; 0,77]). Unter Alectinib betrug das mediane PFS 9,6 Monate (95 %-KI [6,9; 12,2], ALUR), unter Ceritinib 6,7 Monate (95 %-KI [4,4; 7,9], ASCEND-5). Für das Auftreten eines PFS-Ereignisses gemäß IRC war das Risiko durch Alectinib im Vergleich zu Ceritinib um 35 % reduziert (HR = 0,65 (KI: [0,33; 1,31])). Das mediane PFS für Alectinib betrug 7,1 Monate (95 %-KI [6,3; 10,8], ALUR), für Ceritinib 5,4 Monate (95 %-KI [4,1; 6,9], ASCEND-5).</p> <p>Die objektive Ansprechrates betrug unter Alectinib 36,1 % und unter Ceritinib 39,1 % (RR = 0,56 [0,17; 1,85]). Die ZNS-Ansprechrates (CITT) war unter Alectinib deutlich höher (36,0 %) als unter Ceritinib (10,6 %). Die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen von Hirnmetastasen auf die Behandlung ist im Alectinib-Arm (ALUR) damit um mehr als das 3-fache höher als im Ceritinib-Arm (ASCEND-5).</p> <p>Das Risiko für ein UE war unter Alectinib statistisch signifikant um 57 % reduziert (HR = 0,43, 95 %-KI [0,25; 0,73]). In Behandlung mit Alectinib trat bei 77,1 % der Patienten ein UE auf, in Behandlung mit Ceritinib bei 100 % der Patienten. Auch das Risiko für ein UE Grad 3 oder 4 war</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde um den Wirkstoff Ceritinib ergänzt. Hiermit wurde einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Zudem wurde für Ceritinib mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (weitere Ausführungen hierzu siehe oben). Dieser Beschluss wurde zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib bleibt hiervon unberührt</p>
--------------	---	---

unter Alectinib (27,1 %) im Vergleich zu Ceritinib (77,4 %) geringer (HR = 0,46, 95 %-KI [0,20; 1,03]).

Basierend auf den dargestellten Daten ist Alectinib in Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Chemotherapie deutlich überlegen. Gegenüber Ceritinib ist Alectinib mindestens gleichwertig und insbesondere in klinisch relevanten Endpunkten wie ZNS-Ansprechen und Verträglichkeit überlegen.

In der Gesamtbetrachtung werden die Wirksamkeit, insbesondere bei Hirnmetastasen, und die sehr gute Verträglichkeit von Alectinib auch über Therapielinien hinweg bestätigt. Aktuelle Studienergebnisse in der Erstlinientherapie zeigen eine Risikoreduktion für ein PFS-Ereignis gemäß IRC durch Alectinib um 50 % gegenüber Crizotinib (HR = 0,50, (95%-KI [0,36; 0,70]). Das mediane PFS betrug unter Alectinib 25,7 Monate (95%-KI, [19,9; n.e.]), unter Crizotinib 10,4 Monate (95%-KI, [7,7; 14,6]). Das Risiko für einen ZNS-Progress war unter Alectinib deutlich reduziert (HR = 0,16; 95%-KI [0,10; 0,28]). Die Ergebnisse zur Verträglichkeit in der Erstlinientherapie bestätigen das bereits bekannte, sehr gute Verträglichkeitsprofil von Alectinib. [39]

2) Nutzung von Daten für den adjustierten Vergleich

Für das IQWiG ist nicht nachvollziehbar, dass die Daten der Untersuchung ML39411 nicht herangezogen wurden, obwohl das Studienende auf 12/2016 datiert ist und es sich in dieser Untersuchung um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ähnlich dem im Dossier herangezogenen Vergleich zur Flatiron-Health-Datenbank handelt.

In der Untersuchung ML39411, die auf Registerdaten des Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs basiert, war die Fallzahl der Patienten, die eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß G-BA (platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Docetaxel bzw. Pemetrexed) erhalten haben, zu klein, um Analysen anhand von Propensity-Score-Matching durchzuführen.

Auch in der Flatiron-Health-Datenbank, in der ca. 725.000 Patienten in

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die ALUR-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten haben. Die Studie erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342)

den USA erfasst werden, war die Anzahl der Patienten, die eine Therapie gemäß der ZVT-Vorgaben des G-BA erhalten haben, vergleichsweise gering. Für weitere Details zum Propensity-Score-Matching mit Daten der Flatiron-Health-Datenbank wird auf den Appendix dieser Stellungnahme verwiesen.

Propensity Score Matching

1. Confounder

IQWiG-Nutzenbewertung:

Das IQWiG kommentiert, dass bei der Propensity-Score-Methode wichtige weitere Confounder nicht berücksichtigt worden sein könnten.

Kommentierung Roche:

Die Propensity Analyse mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) stellt sicher, dass bei erfolgreichem Balancing der Kohorten die berücksichtigten Confounder gleichverteilt sind. Dies war bei Fragestellung 1 (Vergleich mit platinbasierter Kombinationschemotherapie) der Fall. Bezüglich dieser Confounder ist eine mögliche Verzerrung dadurch deutlich reduziert. Es ist möglich, dass Effektschätzer aufgrund unbekannter oder unberücksichtigter weiterer Confounder, bzgl. derer Inhomogenität zwischen den Kohorten besteht, verzerrt sind. Um einen Eindruck zur Anzahl möglicher nicht berücksichtigter, aber relevanter Confounder zu bekommen, müssen die möglichen Confounder den verwendeten gegenüber gestellt werden. Für die Analysen im Dossier wurden vor dem Zeitpunkt der Analyse auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche und dem aktuellen medizinischen Wissensstand für das NSCLC folgende prognostische Faktoren (Confounder) definiert: Alter, ECOG Performance Status, Ethnizität, Erkrankungsstadium, Anzahl der Behandlungslinien vor Crizotinib, Vorliegen von ZNS-Metastasen sowie Raucherstatus.

zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die Studie ALUR erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die Studie ALUR erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen

<p>Aufgrund der inkonsistenten Dokumentation des ECOG Performance Status in der Flatiron-Health-Datenbank konnte eine Berücksichtigung dieses Faktors in der Analyse nicht erfolgen.</p> <p>Fazit: Von den anerkannten relevanten Faktoren wurde lediglich einer (ECOG-Status) nicht verwendet.</p> <p>2. Fallzahl & Breite der Konfidenzintervalle</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG kommentiert, dass es durch Gewichtung der Patientengruppen mittels Inverse Probability of Treatment Weighting zu schmalen Konfidenzintervallen kommt, die eine unangemessen hohe Genauigkeit suggerieren und damit zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kommentierung Roche:</u></p> <p>Methodisch bedingt erhöht sich die Fallzahl durch das gewählte PS-Verfahren (Inverse Probability of Treatment Weighting). Damit verschmälern sich die Konfidenzintervalle. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass jeder Patient mit vollständig erhobenen Confoundern Informationen zur Analyse beiträgt. Andere Propensity Score Verfahren (z.B. Matching, Trimming) verwenden nur einen Teil der Patientenpopulation, was die ohnehin schon sehr geringe Fallzahl weiter reduziert. Um den Einfluss von u.a. der angepassten Fallzahl zu evaluieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis unbalancierter Kohorten durchgeführt (Tab. 1). Hier zeigt sich, dass die Konfidenzintervalle nur moderat breiter werden und der Punktschätzer nicht wesentlich von dem Punktschätzer der balancierten Analyse abweicht. Hierbei ist noch zu beachten, dass die Schätzung durch die Analyse mit unbalancierten Kohorten erschwert ist, was tendenziell zu breiteren Konfidenzintervallen führt.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte</p>	<p>Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p>
---	--

Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (adjustierter Vergleich)

Patientenpopulation	Alectinib	Platinbasierte Kombinationschemotherapie	Behandlungseffekt
Studie	Gepoolt ^a (NP28761 und NP28673) Patient Medien mit n Ereignissen (Monate) n / N (%) [95 %-KI]	Kohorte Flatiron- Health Datenbank Patient Median Ereignissen (Monate) n / N (%) [95 %-KI]	Kohorte Flatiron- Health Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert

Gesamtüberleben (OS)

Zentralanalyse**	29 / 75 ^b (38,7)	n.a. [20,0; n.a.]	46 / 74 ^b (62,2)	21,9 [7,5; 21,9]	0,42 [0,24; 0,71] 0,0469 ^c
Sensitivitätsanalyse (nicht balancierte Kohorten)***	19 / 51 (37,3)	n.a. [20,0; n.a.]	18 / 29 (62,1)	20,1 [5,3; 27,3]	0,51 [0,22; 1,15] 0,0077 ^d

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N.

n.a.: nicht auswertbar

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673

b: durch die Gewichtung mit IPTW entsteht eine künstliche erhöhte Fallzahl

c: gewichteter log rank Test

d: log rank Test

*Entsprechende Daten für Ceritinib sind nicht verfügbar

**Das Modell enthält folgende Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Therapie-Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen. Vor Einschluß in das Modell wurden alle Kovariablen auf Multikollinearität (d.h. zwei oder mehr Variablen haben starken Einfluß aufeinander) überprüft – keine der Variablen waren miteinander korreliert, somit konnten alle Variablen im Modell bleiben.

***Die Sensitivitätsanalyse ist ein Cox-Regressionsmodell basierend auf den ursprünglichen Kohorten ohne PS-Balancierung. Dieses Modell zeigt das HR ohne vorherige Angleichung der Variablenverteilungen zwischen den Kohorten, was zu verzerrten Punktschätzern führt. Das Modell enthält die folgenden Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen.

Quelle: [1]

Um abzuschätzen, wie breit das Konfidenzintervall bei geringerer Fallzahl und balancierten Kohorten gewesen wäre, wurde eine Simulation durchgeführt (Tab 2). Grundidee der Simulation ist, dass bei gleicher Effektstärke und Varianz eine hohe Fallzahl zu kleinen Konfidenzintervallen führt und eine kleine Fallzahl zu breiten Konfidenzintervallen. Näheres zur Methodik kann der Fußnote entnommen werden.

Die Tabelle 2 ist wie folgt zu lesen:

Spalte 1 und 2 zeigen das Ergebnis der ursprünglichen IPTW-Analyse (basierend auf erhöhter Fallzahl) und zugehöriger (Gesamt)-Fallzahl. Die dritte Spalte zeigt die fiktive Patientenzahl, die vierte Spalte das simulierte Konfidenzintervall für die entsprechende fiktive Fallzahl.

Tabelle 2: Simulierte Konfidenzintervalle

Hazard Ratio [95 %-KI]	N gesamt (n)	N fiktiv (\hat{n})	HazardRatio [95 %-KI] simuliert, basierend auf \hat{n}	Beschreibung
0,42	147	147	[0,24 ; 0,71]	Simuliertes KI mit \hat{n} = Fallzahl der

[0,24; 0,71]				Zentralanalyse (IPTW)
0,42 [0,24; 0,71]	147	82	[0,208 ; 0,848]	Simuliertes KI mit $\hat{n} \approx$ Fallzahl der Sensitivitätsanalyse (ohne IPTW)
0,42 [0,24; 0,71]	147	52	[0,17 ; 1,02]	Simuliertes KI mit $\hat{n} =$ maximale Fallzahl, die ein nicht-signifikantes Ergebnis liefert
<p>Unter der Annahme, dass die Fallzahl n (= Gesamtanzahl Patienten in IPTW - Analyse) die Länge des Konfidenzintervalles mit Faktor $1/\sqrt{n}$ beeinflusst, wurde das Konfidenzintervalle mit fiktiver (kleinerer) Patientenzahl \hat{n} neu berechnet.</p> <p>Hierbei wurde die Länge des ursprünglichen Konfidenzintervalls mit dem Faktor $\frac{\sqrt{n}}{\sqrt{\hat{n}}}$ multipliziert. Die neue Länge entspricht nun ungefähr der Schätzgenauigkeit einer Analyse mit \hat{n} Patienten. Weitere Annahme hierbei war, dass der Punktschätzer unverändert blieb.</p> <p>Wählt man die fiktive Fallzahl gleich der Fallzahl der Zentralanalyse ($n=147$), so erhält man auch den entsprechenden Effektschätzer und das Konfidenzintervall aus der Zentralanalyse.</p> <p>Weiterhin zeigt sich, dass selbst bei einer fiktiven Fallzahl von 82 Patienten (beide Populationen) ein signifikanter Effekt vorläge, dessen Ausmaß einem erheblichen Zusatznutzen entspricht. Dies entspricht in etwa der Anzahl an Patienten, die tatsächlich für die Analyse zur Verfügung standen (s. Tab 1 Sensitivitätsanalyse, 51 und 29 Patienten). Erst ab einer fiktiven Fallzahl von 52 Patienten (und darunter) erhält man ein nicht-signifikantes Ergebnis. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass die verbreiterten Konfidenzintervalle die Interpretation der Ergebnisse nicht maßgeblich beeinflussen.</p>				

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass es sich beim ALK-positiven NSCLC um eine neue Entität handelt, für die es erst seit wenigen Jahren zielgerichtete Therapieoptionen gibt. Für die adäquate Therapie dieser Erkrankung ist vor Therapiebeginn die Bestimmung eines prädiktiven Biomarkers (Vorliegen einer ALK-Translokation bei ca. 5% der NSCLC Fälle) unablässig. Dies führt dazu, dass aus mehreren Gründen die Häufigkeit von Patienten in Registern sehr gering ist:

- Niedrige Prävalenz der Erkrankung
- Relativ neues Testverfahren, das noch nicht in der Breite im Behandlungsalltag angekommen ist
- Der Behandlungsalgorithmus für das ALK-positive NSCLC befindet sich aktuell, bedingt durch die Zulassung weiterer Therapieoptionen, in einem steten Wandel. Somit erhalten nicht mehr alle Patienten die vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Wegen der obigen Punkte sowie der nur kurzen Zeitspanne, in der eine Erfassung in Datenbanken bzw. Registern möglich war, kann keine hohe Fallzahl aus diesen Datenquellen erwartet werden. Somit ist für den Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben im Fall der Flatiron-Health-Datenbank die passende Patientenpopulation sehr klein (Platinbasierte Kombinationschemotherapie: 29 Patienten, Docetaxel/Pemetrexed: 17 Patienten von insgesamt 725 000 Patienten in der Datenbank) bzw. im Fall der Datenbank des Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs zu klein für eine sinnvolle Analyse.

3. Verwendung von Daten der ASCEND-5-Studie

IQWiG-Nutzenbewertung:

Das IQWiG merkt an, dass die Daten aus dem Vergleichsarm der ASCEND-5-Studie für den adjustierten Vergleich mittels Propensity-Score-Verfahren ebenso relevant gewesen wären und dass sich die

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die Studie ALUR erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.

<p>Überlebenszeitdaten aus der Flatiron-HealthDatenbank und der ASCEND-5-Studie deutlich unterscheiden.</p> <p><u>Kommentierung Roche:</u></p> <p>Die Verwendung der ASCEND-5-Daten für das PSM-Verfahren, wie vom IQWiG vorgeschlagen, war nicht möglich, da dies individuelle Patientendaten (IPD) voraussetzt, zu denen Roche keinen Zugang hat.</p> <p>Unterschiede in den Überlebenszeiten der Populationen aus verschiedenen Datenquellen/Studien sind die Regel und nicht die Ausnahme. Die vom IQWiG dargestellten, recht großen Überlebenszeitunterschiede zwischen der Flatiron-Health-Datenbank und dem Kontroll-Arm der ASCEND-5 Studie (also eines nicht adjustierten indirekten Vergleiches) sind zum Teil der Tatsache geschuldet, dass die Flatiron-Daten nicht im Setting einer klinischen Studie erhoben wurden, sondern der täglichen Praxis entstammen.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Überlebenszeitunterschiede auf unterschiedlich verteilte Confounder in den Populationen zurückzuführen ist. Dies wird jedoch im Propensity Score Verfahren berücksichtigt, da hier eine strukturelle Angleichung der Confounder erfolgt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die Studie ALUR erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p>
---	--

Literaturverzeichnis

1. Roche. Alectinib (Alecensa®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden [online]. Stand: 04.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1916/2017-04-27_Modul4A_Alectinib.pdf [Zugriff: 07.08.2017]. 2017.
2. Hoffmann-La Roche. Clinicaltrials.gov: NCT02604342. 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 [online]. Stand: 07.2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342> [Zugriff: 17.08.2017]. 2017.
3. Roche. Timeslines ALUR. 2017.
4. Roche Pharma AG. Ergebnisbericht. ALUR-Studie (MO29750). 2017.
5. Scagliotti, G., Kim, T. M., Crinò, L., Liu, G., Gridelli, C. et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl_6): LBA42_PR-LBA42_PR.
6. Roche. Zusätzliche Analysen der Studie ALUR. 2017.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV BfaArm Stellungnahme: Alectinib zur Behandlung des ALK-positiven, nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom. 2015-B-047. 2015.
8. Chun, S. G., Choe, K. S., Iyengar, P., Yordy, J. S., Timmerman, R. D. Isolated central nervous system progression on Crizotinib: an Achilles heel of non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation? *Cancer biology & therapy* 2012; 13(14): 1376-83.
9. Weickhardt, A. J., Scheier, B., Burke, J. M., Gan, G., Lu, X. et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(12): 1807-14.
10. Costa, D. B., Kobayashi, S., Pandya, S. S., Yeo, W. L., Shen, Z. et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): e443-5.
11. Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A. 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.

12. Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D., Felip, E., Szczudlo, T. et al. Ceritinib treatment of patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases: ASCEND-1 trial experience. *Annals of Oncology* 2015; 26(suppl_1): i35-i35.
13. Guerin, A., Sasane, M., Wakelee, H., Zhang, J., Culver, K. et al. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(8): 1587-97.
14. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. AWMF-Registernummer: 030/060. Entwicklungsstufe: S2k. Federführend: Prof. Dr. Michael Weller, Zürich. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [online]. Stand: 23.12.2014. URL: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030060_LL_Hirnmetastasen_und_Meningeosis_neoplastica_final.pdf [Zugriff: 18.08.2017]. 2014.
15. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft: Gültigkeit abgelaufen [online]. Stand: 02.2010. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0071_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf [Zugriff: 21.02.2017]. 2010.
16. Shaw, M. G., Ball, D. L. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(4): 553-67.
17. Aoyama, H., Tago, M., Kato, N., Toyoda, T., Kenjyo, M. et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1388-95.
18. Gainor, J. F., Ou, S.-H. I., Logan, J., Borges, L. F., Shaw, A. T. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2013; 8(12): 1570-1573.
19. Laufer, I., Sciubba, D. M., Madera, M., Bydon, A., Witham, T. J. et al. Surgical management of metastatic spinal tumors. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2012; 19(2): 122-8.
20. Guérin, A., Sasane, M., Zhang, J., Culver, K. W., Dea, K. et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *Journal of medical economics* 2015; 18(4): 312-22.
21. Roughley, A., Damonte, E., Taylor-Stokes, G., Rider, A., Munk, V. C. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-

Small Cell Lung Cancer. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2014; 17(7): A650.

22. Carlson, R. H. ASCO15 Study: Balancing the Pros and Cons of Whole Brain Radiotherapy. *Oncology Times* 2015; 37(13): 28-29.

23. Solomon, B. J., Cappuzzo, F., Felip, E., Blackhall, F. H., Costa, D. B. et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2858-65.

24. Shaw, A. T., Kim, T. M., Crinò, L., Gridelli, C., Kiura, K. et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2017; 18(7): 874-886.

25. Soria, J. C., Tan, D. S., Chiari, R., Wu, Y. L., Paz-Ares, L. 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.

26. Chang, E., Wefel, J., Hess, K., Allen, P., Lang, F. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(11): 1037–1044.

27. Brown, P. D., Asher, A. L., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H. et al. NCCTG N0574 (Alliance): A phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. (Abstract LBA4). 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 - June 2, 2015). *Journal of Clinical Oncology* 2015.

28. Meyers, C. A., Smith, J. A., Bezjak, A., Mehta, M. P., Liebmann, J. et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 157-65.

29. Suh, J. H., Stea, B., Nabid, A., Kresl, J. J., Fortin, A. et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 106-14.

30. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V., Leighl, N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 139-62.

31. Lee, Y. W., Cho, H. J., Lee, W. H., Sonntag, W. E. Whole brain radiation-induced cognitive impairment: pathophysiological mechanisms and therapeutic targets. *Biomolecules & therapeutics* 2012; 20(4): 357-70.

32. Preusser, M., Berghoff, A. S., Schadendorf, D., Lin, N. U., Stupp, R. Brain metastasis: opportunity for drug development? *Current opinion in neurology* 2012; 25(6): 786-94.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Zugriff: 19.08.2017]. 2017.
34. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 27.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf [Zugriff: 24.01.2017]. 2016.
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 04.2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 05.05.2017]. 2017.
36. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 8.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 8.2017. © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. [online]. Stand: 07.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 03.08.2017]. 2017.
37. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl 5): v1-v27.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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]. Stand: 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf [Zugriff: 22.03.2017]. 2017.
39. Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017.

5.2 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	10.08.2017
Stellungnahme zu	Alectinib – Alecensa® (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.08.2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Alectinib (Alecensa®).</p> <p>Alectinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lungcancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (Europäische Kommission, 2017a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung für alle drei betrachteten Fragestellungen (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) zum Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none">• epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) naiven erwachsenen	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</p> <ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2017b) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2017c) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Alectinib.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Alectinib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2017a. Alecensa - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1169.htm> [Aufgerufen am 10.08.2017].
- [2] Europäische Kommission. 2017b. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 06.06.2017].
- [3] Europäische Kommission. 2017c. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 06.06.2017].
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 526 Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285> [Aufgerufen am 10.08.2017].

5.3 Stellungnahme medac GmbH

Datum	10.08.2017
Stellungnahme zu	Alectinib/Alecensa®, 2017-05-01-D-281
Stellungnahme von	<i>medac GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1:</p> <p>IQWiG Bewertung. Nichtberücksichtigung des Wirkstoffes Ceritinib (Vorgangsnummer: 2016-10-01-D-259) als ZVT.</p> <p>Der G-BA hat den Wirkstoff Ceritinib am 17.03.2017 nach Ablauf dessen Befristung erneut bewertet. Ceritinib erhielt einen positiven Zusatznutzen, Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Das IQWiG formuliert in seiner Bewertung [1] des Wirkstoffes Alectinib, das Ceritinib aufgrund des kurzen Zeitraumes, der seit dem Beschluss vergangen ist, der Stellenwert von Ceritinib weiterhin unklar ist. Dies steht im klaren Widerspruch zu der Nutzenbewertung des G-BA vom 17.03.2017. [2]</p> <p>Ceritinib ist als Vergleichstherapie geeignet und hätte in der Bewertung des IQWiG Verwendung finden müssen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde um den Wirkstoff Ceritinib ergänzt. Hiermit wurde einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Zudem wurde für Ceritinib mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (weitere Ausführungen hierzu siehe oben). Dieser Beschluss wurde zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst.</p> <p>Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib bleibt hiervon unberührt.</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 2:</p> <p>Bewertung der Kosten der Vergleichstherapie durch das IQWiG. Das IQWiG moniert, dass bei der Bestimmung der Kosten der Vergleichstherapie bei den Zytostatika wie Docetaxel und Vinorelbin der PU nicht die wirtschaftlichsten Präparate nach Abzug der Apotheken-Hersterrabatte verwendet. Zytostatika werden nach Hilfstaxe, Anlage 3 berechnet. Bitte erläutern Sie, vor diesem Sachverhalt, die Herangehensweise die Bestimmung der wirtschaftlichsten Präparate, nach Abzug von Apotheken- und Herstellerrabatte.</p> <p>Punkt 3:</p> <p>Nicht Berücksichtigung der sogenannten ALUR-Studie. Die ALUR-Studie ist eine derzeit laufende RCT-Studie, die den Wirkstoff Alectinib gegenüber Pemetrexed oder Docetaxel bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positiven, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib, als auch mit einer platinbasierten Kombinationstherapie, Chemotherapie vorbehandelt wurden. Bei Einreichung des Dossiers von Alectinib am 27.04. lagen die Ergebnisse dieser Studie dem pharmazeutischen Unternehmer noch nicht vor und sollten, sofern sie im Laufe des Verfahrens zur Verfügung stehen, nachgereicht werden. Das IQWiG zitiert aus dem Studienregister Clinical Trials.gov das Datum der primären Datenanalyse der 26. Januar 2017. Innerhalb von drei Monaten (Zeitpunkt der Dossierabgabe) ist nahezu unmöglich eine Zulassungsstudie soweit auszuwerten, dass sie zur Nutzenbewertung verwendet werden kann.</p> <p>Aus diesem Grunde wird der pharmazeutische Unternehmer, statt nicht zur Verfügung stehender Daten einer direkt vergleichenden Studie, einen aufwendigen, indirekten Vergleich auf der Basis einzelner Studien vorgelegt haben.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die Studie ALUR erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Nutzenbewertung IQWiG Alectinib

[2] Tragende Gründe zum Beschluss von Ceritinib vom 16.03.2017

5.4 Stellungnahme Takeda GmbH

Datum	18.08.2017
Stellungnahme zu	Alectinib/Alcensa®
Stellungnahme von	<i>Takeda GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Lungenkrebs ist trotz intensiver Forschung auch heutzutage noch bei Männern die zweihäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland. Insgesamt verstarben im Jahr 2012 44.465 (29.713 Männer und 14.752 Frauen) Menschen an Lungenkrebs (1). Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist mit 85–90 % der häufigste histologische Subtyp (2). Rearrangements mit Beteiligung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (<i>ALK</i>)-Gens treten bei etwa 2-5% der Patienten mit NSCLC auf (3).</p> <p>An molekularen Zielstrukturen ausgerichtete Therapiemodalität führen aufgrund der besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit <i>ALK</i>-positivem NSCLC zu einer Neuordnung der Therapiealgorithmen (3). Seit November 2016 wird Crizotinib für Patienten mit <i>ALK</i>-positiven NSCLC in nationalen und internationalen Leitlinien für die Erstlinientherapie empfohlen (2-5).</p> <p>Bei auftretendem Progress nach einer Crizotinib-Therapie stehen Patienten nun der Zweitgenerations-<i>ALK</i>-Inhibitor Ceritinib mit einer höheren Spezifität für die <i>ALK</i>, sowie der Drittgenerations-<i>ALK</i>-Inhibitor Alectinib zu Verfügung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.24, Z.16- 22	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC und die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:</p> <p>1. Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben:</p> <p> Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <p> Oder</p> <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) <p> Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> – Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p>2. Patienten, für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Docetaxel oder Pemetrexed <p>3. Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt</p> <ul style="list-style-type: none"> – Best Supportive Care <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Entsprechend Kapitel 5 § 6 Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung, muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen (6). Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung 	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Sofern eine Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Nach Ansicht von Takeda ist die zweckmäßige Vergleichstherapie gem. o.g. Anforderungen um Ceritinib zu ergänzen:</p> <p>Seit Mai 2015 hat Ceritinib eine Zulassung für u.a. folgende Indikation: „Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden“ (7) (<i>Kriterium 1</i>).</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Nutzenbewertungsbeschluss von Arzneimitteln mit neuen</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 17. Dezember 2015 vor (8). Dieser Beschluss wurde, durch den am 17. Dezember 2015, veröffentlichten Beschluss aufgehoben (9). Gem. dieses Beschlusses liegt für Certinib für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed in Frage kommt, ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor (9) (<i>Krierium 3</i>).</p> <p>Ceritinib ist in nationalen (und internationalen Leitlinien bereits als Standardtherapie etabliert und für Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach einer Crizotinib-Therapie empfohlen (2-5). So lautet die evidenzbasierte Empfehlung für die Therapie nach Crizotinib-Versagen in der S-3 Leitlinie mit Empfehlungsgrad A: „ALK-Inhibitoren der zweiten Generation sollen ALK positiven NSCLC Patienten bei Crizotinib/ALK-TKI Versagen angeboten werden.“ (3, 10). Im weiteren Fließtext wird Ceritinib aufgrund der überzeugenden Effektstärke (ORR 56%, DCR > 80%) im Vergleich zur Standardchemotherapie als Therapie der Wahl genannt (3). Die Leitlinie der DGHO folgt diesen Empfehlungen und ergänzt, dass eine Pemetrexed-haltige Kombination erst bei Versagen eines ALK-Inhibitors empfohlen wird (5).</p> <p>Diese Therapieempfehlungen spiegeln deutlich den klinischen Alltag wieder, so wurde in der mündlichen Anhörung von Prof. Wolf (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) ein klares klinisches Statement abgegeben: „[...] dass alle nationalen und internationalen Leitlinien, die europäischen Leitlinien, die US-amerikanischen Leitlinien und auch die S3-Leitlinienkommission</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>bereits vor dem Vorliegen der Daten der ASCEND-5-Studie klare Stellungnahmen abgegeben haben, dass das Ceritinib in der Situation nach dem Crizotinib-Versagen der Chemotherapie überlegen ist und deswegen die Therapie der Wahl ist.“ (11). Und weiterhin „[...] Mit der ASCEND-5-Studie hat man eine Studie gemacht, bei der es fraglich ist, ob man sie in Zukunft überhaupt noch so machen könnte. Ich kenne kaum Patienten – ich selbst würde auch nicht dazu gehören -, die, wenn sie ALK-positiv sind, in so eine Studie gehen und sich mit Chemotherapie behandeln lassen. Dazu gibt es mittlerweile genügend Patientenstatements.“ Weiterhin sind die Ergebnisse der ASCEND-5 sehr effektiv in diesem Patientenkollektiv. Die Remissionsraten im Ceritinib-Arm war um ein Fünffaches höher, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit dreimal so lang als im Chemotherapie-Arm (12) (<i>Kriterium 4</i>).</p> <p><u>Änderungsvorschlag:</u></p> <p>Zusätzlich zu der vom G-BA definierten zVT soll der zweite Generation Tyrosinkinase-Inhibitor Ceritinib als zVT benannt werden.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde um den Wirkstoff Ceritinib ergänzt. Hiermit wurde einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Zudem wurde für Ceritinib mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (weitere Ausführungen hierzu siehe oben). Dieser Beschluss wurde</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib bleibt hiervon unberührt.

Literaturverzeichnis

1. RKI. Krebs in Deutschland - 2011/2012. 2015. 18.08.2017. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
2. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Lang-version 0.1 Konsultationsfassung, 2017, AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2017. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>.
4. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Non-Small Cell Lung Cancer - Version 8.2017 - July 14, 2017. 2017. Available from: www.nccn.org.
5. DGHO. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Onkopedia Leitlinie - ICD10: C34.-. 2017. Available from: www.onkopedia.com.
6. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
7. Novartis Pharma. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln - Stand: September 2016. . 2016. Available from: www.fachinfo.de.
8. G-BA. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib. 2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/176/#tab/beschluesse>.
9. G-BA. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung). 2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/264/#tab/beschluesse>.
10. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(13):1189-97.
11. G-BA. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA - hier: Wirkstoff Ceritinib. 2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/264/#tab/stellungnahmeverfahren>.
12. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-86.

5.5 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Datum	18.08.2017
Stellungnahme zu	Alectinib - 2017-05-01-D-281
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Alectinib (Alecensa®) zugelassen „zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“ (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen.</p> <p>Darüber hinaus wird der von BMS vertriebene Wirkstoff Etoposid in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGV“ als im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genannt (2).</p> <p>B-MS hat somit Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischen Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Alectinib (Alecensa[®]) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung 1: Umgang mit bedingten Zulassungen („conditional approval“) und einarmigen Studien in der frühen Nutzenbewertung</p> <p>Im Anwendungsgebiet Kodierung A liegt keine randomisierten kontrollierten Studie (RCT) für Alectinib vor. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht für den Nachweis des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet A deshalb zwei einarmige Phase II-Studien (NP28673 und NP28761) hinsichtlich der Daten zu Alectinib heran (3).</p> <p>Die angeführten Studien NP28673 und NP28761 bilden die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Alectinib durch die European Medicines Agency (EMA). Die EMA stuft insbesondere die Daten zur objektiven Tumorreduktion, vor allem bei Patienten mit ZNS Metastasen, sowie das Risiko-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzen-Profil als positiv ein (1, 4).</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verweist darauf, dass ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert (Ausnahme: dramatische Effekte) werden (5). In der Konsequenz ist die Ableitung eines Zusatznutzens aus einarmigen Studien auf Basis dieser Kriterien damit kaum möglich.</p> <p>B-MS Position:</p> <p>Auf Grund ihres Zeitpunktes bezieht sich die frühe Nutzenbewertung auf die Evidenz aus den pivotalen Studien, die den Kriterien der Zulassungsbehörde genügen müssen. In der vorliegenden Nutzenbewertung zu Alectinib zeigen sich die unterschiedlichen Anforderungen an die vorzulegenden Daten mit Hinblick auf Zulassung und frühe Nutzenbewertung. Im Zulassungsverfahren befand die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) zu Alectinib, die Datenlage für eine vollständige Zulassung als nicht ausreichend, jedoch vor</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem Hintergrund einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit hohem medizinischen Bedarf als relevant: <i>„The benefit-risk balance is positive. The ORR of 51-52% obtained with alectinib in pivotal studies is significant in patients with relapsed and refractory ALK+ NSCLC, whose prior therapy included crizotinib. ...The applicant will provide further comprehensive clinical data to confirm efficacy and safety of alectinib in the proposed indication.”</i> Die Bewertung von Alectinib führte vor oben dargestelltem Hintergrund zu einer bedingten Zulassung unter der Auflage, weitere klinische Daten aus der Phase III Studie ALEX bis 30. April 2018 vorzulegen (4).</p> <p>Für beide Fragestellungen – die der Zulassung und die der frühen Nutzenbewertung – ist die größtmögliche Evidenzbasis vorzulegen. Es muss jedoch eine Berücksichtigung der Besonderheit des jeweiligen Therapiegebietes erfolgen. Im vorliegenden Indikationsgebiet besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Auf Grund dessen ist im Rahmen der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>frühen Nutzenbewertung die geringe Datenbasis, welche der Hersteller einreicht als bestverfügbare Evidenz einzuordnen und gemäß der Forderung in § 35a Abs. 1 SGB V, § 5 Abs. 5, § 7 Abs. 2 AMNutzenV - Beachtung der internationalen Standards der Evidenzbasierten Medizin und somit Heranziehen der nächstbesten Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens - zu beachten (6).</p> <p>Die Auflage zur Nachreichung von Daten im Rahmen der bedingten Zulassung stellt auch für die frühe Nutzenbewertung in Form einer Befristung eine angemessene Option zur Validierung und Ergänzung der derzeit vorliegenden Ergebnisse dar. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit die Datenqualität durch eine differenzierte Bewertung in den Dimensionen Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens entsprechend zu würdigen und damit von einem kategorisch vergebenem, nicht nachgewiesenen Zusatznutzen abzusehen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung und Bewertung der vorliegenden Daten im Sinne der bestverfügbaren Evidenz.</p>	<p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die Studie ALUR erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der PU führt in seiner Nutzenbewertung einen indirekten Vergleich von von 1-armigen Studien mit Alectinib mit Daten der Flatiron-Health-Datenbank durch. Da durch die fehlende Randomisierung potentielle prognostische Faktoren ungleich verteilt sein können, verwendet er zur Justierung von potentiellen Störgrößen ein Propensity Score Verfahren zum Matching der Populationen. Das IQWiG erkennt diesen Vergleich aufgrund von zu großen Unsicherheiten nicht an. Als Begründung werden u.A: angeführt, dass eine Justierung nur</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die berichteten Störgrößen möglich ist, und dass indirekte Vergleiche aus einarmigen Studien nur dann anerkannt werden können, wenn sogenannte dramatische Effekte erreicht sind, die sich nicht alleine durch Verzerrungen erklären lassen. Als ein Wert wird dabei ein relatives Risiko von 10 oder mehr angegeben, und auf die Simulationsergebnisse von Glasziou verwiesen.</p> <p>Die Position von B-MS, die Begründung und die vorgeschlagenen Änderung werden wie folgt dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Propensity Score Matching ist ein anerkanntes statistisches Verfahren für indirekte Vergleiche zur Minimierung potenzieller Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika. Auch wenn nur für berichtete Charakteristika justiert werden kann, so wird dennoch dadurch gewährleistet, dass die Homogenität der Studienpopulationen</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhöht wird, und die Aussagesicherheit des Vergleichs steigt. Im Sinne der best-verfügbaren Evidenz sollten indirekten Vergleiche einarmiger Studien bei Anwendung von statistisch anerkannten Matchingverfahren trotz der geringeren Aussagesicherheit für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p>Zudem zeigen die Simulationen von Glasziou, dass ein relatives Risiko zwischen 5 und 10 sich nicht mehr alleine aus Verzerrungen erklären lässt (7). Daher sieht BMS schon ein relatives Risiko von 5 bzw. ein HR von 0,5 als ausreichend hoch genug an, um einen Effekt anzunehmen, der sich nicht alleine aus Verzerrungen erklären lässt.</p>	<p>Vergleichstherapie bewerten zu können.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die Studie ALUR erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p>

5.6 Stellungnahme Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Alectinib (Alecensa®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum neuen Wirkstoff Alectinib (Alecensa®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.</p> <p>Der Wirkstoff wurde frühzeitig von der EMA auf Grundlage von zwei einarmigen Phase I/II Studien und unter Auflagen („conditional approval“) zugelassen, da nach Einschätzung des CHMPs für diese Patienten nur wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen und damit ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Obwohl noch weitere Daten in Zukunft erwartet werden, ist nach der Bewertung des CHMPs die Evidenz ausreichend, die Wirksamkeit von Alectinib für die betroffenen Patienten zu zeigen [1, 2].</p> <p>Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen (1) Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben und (2) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die (2a)</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen bzw. (2b) nicht infrage kommen.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an. Für Patientengruppen (1) sowie (2a) hat der Hersteller aus Mangel einer direktvergleichenden Studie, die best-verfügbare Evidenz aus indirekten Vergleichen einzelner Studienarme vorgelegt. Diese Auswertungen wurden vom IQWiG als ungeeignet abgelehnt. Für Patientengruppe (2b) wurden laut Aussagen des IQWiG keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt.</p> <p>Das IQWiG verweist zudem auf eine noch laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die in der Nutzenbewertung noch nicht berücksichtigt werden konnte. In dieser Studie ALUR wurde Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed verglichen, bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor sowohl mit Crizotinib als auch mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vorbehandelt wurden. Demnach wäre eine direktvergleichende Studie (RCT) für Patientengruppe 2a zu erwarten. Keine weitere Evidenz wäre für Patientengruppe 1 sowie 2b zu erwarten.</p>	
<p>Bestverfügbare Evidenz heranziehen: Besondere Versorgungssituation von Patienten mit hohem ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Nutzenbewertung berücksichtigen</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens legt der Hersteller für die</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientengruppe 1 und 2a die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studien (NP28673 und NP28761) sowie historische indirekte Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Verwendung von einzelnen Armen aus verschiedenen Studien (PROFILE 1014, ASCEND-5) bzw. retrospektiven Fallserien (Krebsdatenbank Flatiron Health) vor. Nach Auffassung des IQWiG sind diese Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens insgesamt ungeeignet.</p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und seiner Bewertungspraxis kann in besonderen Versorgungssituationen eine Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage von Unterlagen niedriger Evidenzstufe vorgenommen werden.</p> <p>Nach Einschätzung der EMA (bzw. des CHMP) stehen für die Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib nur unzureichende Behandlungsoptionen zur Verfügung. Deshalb wurde die Zulassung beschleunigt unter „Auflagen“ („conditional approval“) erteilt, um den hohen medizinischen Bedarf dieser Patienten schnell decken zu können. Für Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib besteht demnach eine besondere Versorgungssituation.</p> <p>Aufgrund dieser besonderen Versorgungssituation sollte der G-BA unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs bzw. unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität angemessen prüfen, ob die vorliegenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Dabei sollte insbesondere dem Votum der medizinischen Fachgesellschaften</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch. Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Zusatznutzen großer Stellenwert beigemessen werden.</p> <p>Bei der G-BA Bewertung ist zudem zu berücksichtigen, dass ausschließlich für Patientengruppe (2a) weitere Daten mit höherer Evidenzstufe zu erwarten ist (RCT ALUR). Dies ist nicht der Fall für Patientengruppe (1). Hier verbleiben die vom Hersteller vorgelegten Daten des historischen Vergleichs die für absehbare Zeit bestverfügbare Evidenz. Diese Patientengruppe (1) ist jedoch von besonderer Bedeutung: Denn es zeichnet sich ab, dass in Zukunft diese Gruppe die einzige, „real existierende“ Patientengruppe in der Versorgung sein wird. Insbesondere bei diesen Patienten sollte der G-BA die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz vornehmen, auch vor dem Hintergrund, dass die Leitlinie</p>	<p>vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die Studie ALUR erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p> <p>Die mit der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren definierten Patientenpopulationen:</p> <p>„1. Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben“ und „2. Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie“ werden geändert in:</p> <p>„a) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt“ und „b) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt“.</p> <p>Hiermit wird einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der DGHO den Wirkstoff Alectinib in dieser Patientengruppe empfiehlt [3]. Anderenfalls steht zu befürchten, dass am Ende der Patient der Leidtragende einer negativen G-BA Nutzenbewertung sein wird – ein Patient in einer besonderen Versorgungssituation, der dringend neue Behandlungsoptionen benötigt.</p>	<p>Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften Rechnung getragen, nach denen die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Alectinib heutzutage regelhaft allein mit Crizotinib vorbehandelt sind.</p> <p>Andererseits wird mit dieser Änderung eine konsistente Bewertungsgrundlage zu dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ceritinib geschaffen, der zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst wurde (Beschluss über die Nutzenbewertung von Ceritinib nach Ablauf der Befristung vom 16. März 2017). Bei Ceritinib handelt es sich um einen Wirkstoff derselben Wirkstoffklasse (ALK-Inhibitoren) mit demselben vorliegenden Anwendungsgebiet wie Alectinib.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] European Medicine Agency February 2017, EMA/872483/2016, EMEA/H/C/004164: EPAR summary for the public, [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Summary for the public/human/004164/WC500225710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004164/WC500225710.pdf)
- [2] European Medicine Agency, 15 December 2016, EMA/10821/2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Assessment report Alecensa, [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004164/WC500225709.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf)
- [3] Onkopedia-Leitlinie der DGHO: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>

5.7 Stellungnahme Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Datum	22.08.2017
Stellungnahme zu	Alectinib
Vorgangsnummer	2017-05-01-D-281
Stellungnahme von	<p>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</p> <p>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.:</p> <p>Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber, Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum München,</p> <p>Prof. Frank Griesinger, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe, Pius-Hospital Oldenburg</p> <p>Dr. med. Wilfried Eberhardt, Westdeutsches Tumorzentrum Essen, Universitätsklinikum Essen</p> <p>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin Telefon 030 322932933, aio@krebsgesellschaft.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassende Stellungnahme:</p> <p>Alectinib ist ein oraler, Alk-Kinase Inhibitor der zweiten Generation. Die Substanz ist genau wie Ceritinib und Brigatinib als ein spezifischer Alk-Kinase-Inhibitor entwickelt worden und war nicht primär für eine andere Kinase als Inhibitor vorgesehen (eg. c-MET bei Crizotinib). Die zum Alectinib vorliegenden klinischen Daten zeigen in Phase-II-Studien und in Phase-III Studien eine sehr günstige Verträglichkeit und ein günstiges Nebenwirkungsprofil. In der Zweitlinie nach Crizotinib zeigt Alectinib noch deutliche Wirksamkeit (Phase-II, randomisierte Phase III, ALUR). Die Remissionsraten liegen in der Zweitlinien-Therapie nach Crizotinib noch bei über 50% objektivem Ansprechen. Das Progressions-freie Überleben lag unter Alectinib in der randomisierten Phase-III Studie (ALUR) bei 9,6 Monaten im Vergleich zu 1,4 Monaten für Docetaxel oder Pemetrexed als Vergleichsarm und damit signifikant günstiger. Die Krankheitskontrollrate (DCR) im Cerebrum beträgt knapp unter 80% in einem vorbehandelten Kollektiv (Co-primary Endpunkt der ALUR-Studie). Das Nebenwirkungsprofil der Substanz auch in der randomisierten Phase-III Studie ist selbst für die Substanzklasse der Alk-Inhibitoren mit selteneren und mildereren Hautnebenwirkungen und Durchfällen ausgesprochen günstig.</p> <p>Die Daten zum Gesamtüberleben sind in der ALUR-Studie noch nicht reif und verlässlich auswertbar, bei der hohen Rate an Cross-Over von Chemotherapie zu Alectinib in dem Chemotherapiearm erwarten wir hier jedoch auch keine Effektstärke, die eine verlässliche Aussage erlauben wird.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Studie (Hazard Ratio: 0,89 [0,35; 2,24], p-Wert = 0,797). Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die mediane</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Substanz sollte zusätzlich gesondert die hohe Wirksamkeit bei vorliegenden cerebralen Metastasen (Abstract zu ALUR, Hinweise aus der randomisierten First-Line Studie ALEX) und sogar ein zu beobachtender "protektiver Effekt" auf die (kumulative) Entwicklung einer cerebralen Metastasierung herausgestellt werden. Dieser Befund wird mit der guten Liquorgängigkeit von Alectinib erklärt und stellt bei den Alk-Inhibitoren ein Alleinstellungsmerkmal für dieses Medikament dar.</p>	<p>Überlebenszeit bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, betrug 12,6 Monate. Für die Patienten unter Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht.</p> <p>Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 68,6 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Alectinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben ZNS-Metastasen eine hohe klinische Relevanz. Die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten. Entsprechend wird der präventiven Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Dieser Effekt ließe sich allerdings nur bei Patienten beurteilen, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufweisen.</p> <p>In der vorliegenden Studie wurden größtenteils Patienten eingeschlossen, die bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen hatten (71 %). In seinem Ergebnisbericht zur Studie ALUR stellt der pharmazeutische Unternehmer zum einen den Endpunkt „ZNS-Ansprechrare“ dar, welcher für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn ausgewertet wurde. Zum</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zweckmässige Vergleichstherapie nach Crizotinib-Versagen ist nach heutigem Stand des Wissens keine Chemotherapie, sondern Ceritinib.</p>	<p>anderen wird der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ aufgeführt, welcher sowohl für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen untersucht wurde. Allerdings ist die Fallzahl der Patienten ohne bestehende Hirnmetastasen zu Studienbeginn sehr klein.</p> <p>Die Erhebung des ZNS-Ansprechens erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST¹¹ 1.1 Kriterien, welche im Vergleich zu den RANO¹³-Kriterien nicht spezifisch für die Evaluierung von Hirnmetastasen sind. Die ZNS-spezifische Symptomatik wurde in der Studie mit dem EORTC QLQ-BN20 Fragebogen erhoben, allerdings nicht im Ergebnisbericht zur ALUR-Studie dargestellt.</p> <p>Die Verbesserung bzw. Verschlechterung der ZNS-spezifischen Symptomatik ist patientenrelevant. Hierzu liegen jedoch keine belastbaren Daten vor.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde um den Wirkstoff Ceritinib ergänzt. Hiermit wurde einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Zudem wurde für Ceritinib mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen</p>

¹³ Response Assessment in Neuro-Oncology

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studienergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität bedürfen keiner speziellen Diskussion da sie alle mit hoher Signifikanz die Überlegenheit der zielgerichteten Therapie zeigen, wenn auch die Daten zur Lebensqualität bei den sehr geringen Patientenzahlen in der randomisierten Studie nur eingeschränkt zu beurteilen sind. Die Phase 3 Studie ALEX überprüfte die Wirksamkeit von Alectinib gegen den aktuellen Therapiestandard Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK-positiven NSCLC. Die eindrucksvollen Studiendaten zeigen den eindeutigen Vorteil von Alectinib. Crizotinib wiederum ist deutlich besser wirksam und verträglich als eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinientherapie.</p> <p>In Kenntnis der oben erwähnten Studien stufen wir derzeit Alectinib linienunabhängig als wirksamste und verträglichste Therapie des ALK-positiven NSCLC ein.</p>	<p>Zusatznutzen festgestellt (weitere Ausführungen hierzu siehe oben). Dieser Beschluss wurde zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verringerung von unerwünschten Ereignissen erreicht wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer; Solange Peters, M.D., Ph.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Shirish Gadgeel, M.D., Jin S. Ahn, M.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Sai-Hong I. Ou, M.D., Ph.D., Maurice Pérol, M.D., Rafal Dziadziuszko, M.D., Rafael Rosell, M.D., Ph.D., Ali Zeaiter, M.D., Emmanuel Mitry, M.D., Ph.D., Sophie Golding, M.Sc., Bogdana Balas, M.D., Johannes Noe, Ph.D., Peter N. Morcos, Pharm.D., and Tony Mok, M.D., for the ALEX Trial Investigators*; June 6, 2017DOI: 10.1056/NEJMoa1704795

5.8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. August 2017
Stellungnahme zu	Alectinib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

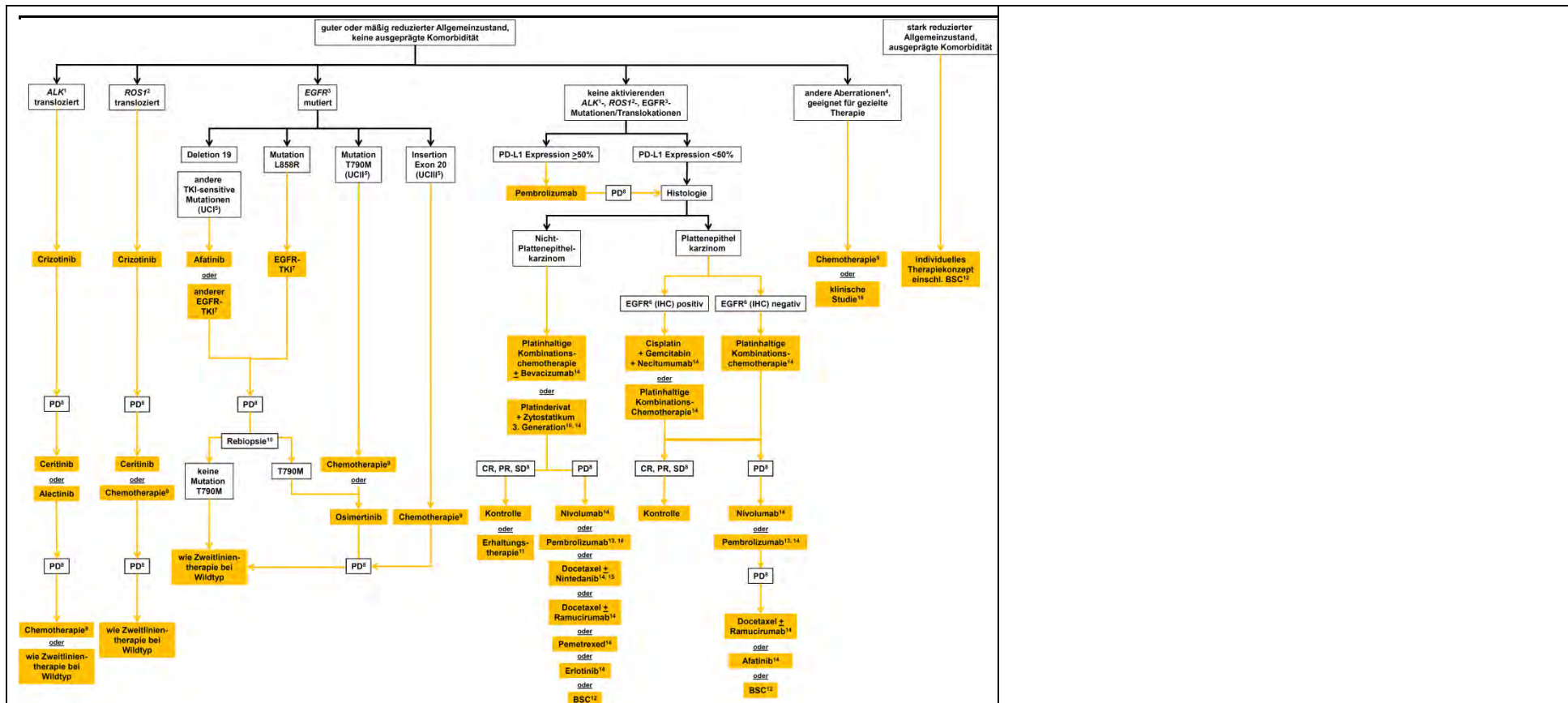
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>Mit der Nutzenbewertung von Alectinib (Alecensa®) wird bereits das dritte neue Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines ALK Rearrangements durchgeführt. Alectinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Best Supportive Care festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p>						
<p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p>						
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	
bisher keine Chemotherapie, ECOG 0-2	Platinderivat + Drittgenerationszytostatikum	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
bisher keine Chemotherapie, ECOG 2	Gemcitabin oder Vinorelbin	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
nach Vorbehandlung mit Platinbasierter Chemotherapie, für Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed geeignet	Docetaxel oder Pemetrexed	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	

nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie, nicht für Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed geeignet	Best Supportive Care	-	-	nicht belegt	-	
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der aktuellen, klinischen Situation ist Ceritinib die therapeutische Alternative. Diese Festlegung hat sich seit der Planung der Zulassungsstudie zu Alectinib geändert. • Basis sind die Daten einer gepoolten Analyse von zwei Phase II-Studien bei 225 Patienten nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Zusätzlich stehen die Daten einer randomisierten Studie Phase III-Studie zum Vergleich von Alectinib vs Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie sowie Crizotinib zur Verfügung. • Die Ergebnisse liegen mit einer Remissionsrate von 51%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 8,3 Monaten und einem medianen Gesamtüberlebenszeit von 26 Monaten numerisch oberhalb der Ergebnisse von Ceritinib und deutlich oberhalb der Chemotherapie-Ergebnisse. • Die Daten der jetzt zusätzlich vorliegenden Phase-III-Studie ALUR bestätigen diese Ergebnisse. Alectinib führt gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15), einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht signifikant, aber aufgrund einer hohen Switching-(Crossover-)Rate von 63% aus dem Chemotherapie- in den Alectinib-Arm nur eingeschränkt bewertbar. Besonders hervorzuheben ist die hohe Wirksamkeit von Alectinib bei ZNS-Metastasen (progressionsfreies Überleben HR 0,16) einschl. eines sogenannten "protektiven Effektes" auf die Entwicklung von Hirnmetastasen unter laufender Behandlung mit Alectinib. <p>Alectinib ist der wirksamste und bestverträgliche der bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren.</p>						<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten (S. 140 ff)</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1].</p>						

<p>Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.</p> <p>Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.</p>																	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms</p> <table border="1" data-bbox="150 852 1341 995"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 852 333 995">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="333 852 560 995">Risikogruppe</th> <th data-bbox="560 852 710 995">Kontrolle</th> <th data-bbox="710 852 840 995">Neue Therapie</th> <th data-bbox="840 852 913 995">N¹</th> <th data-bbox="913 852 1061 995">RR²</th> <th data-bbox="1061 852 1193 995">PFÜ³ (HR⁴)</th> <th data-bbox="1193 852 1341 995">ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)									
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)										



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; ¹⁴der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; ¹⁵Nintedanib bei Adenokarzinom; ¹⁶klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen

Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

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

Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patienten mit ALK+ NSCLC Shaw, 2013 [3]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexid	Crizotinib	347	20 vs 65 ⁶ p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 ⁷ p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. ⁹
Shaw, 2017 [4]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexid	Ceritinib	231	6,9 vs 39,1	1,6 vs 5,4 0,41 p < 0,001	20,1 vs 18,1 1,00 n. s.

Shaw, 2016 [5], Ou, 2017 [6] Yang, 2017 [7]	Zweitlinie		Alectinib	225	51,3	8,3	26	
Novello, 2017 [8]	Drittlinie, nach platinhaltiger Chemotherapie und nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Alectinib	107	2,9 vs 37,5	1,4 vs 9,6 0,15 p < 0,001	n. s.	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio;
⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Alectinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC ist bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten nach Crizotinib in der Erstlinientherapie Ceritinib - Patienten nach platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinientherapie Crizotinib <p>Crizotinib und Ceritinib sind wirksamer und besser verträglicher als Docetaxel oder Pemetrexed. Der G-BA hat beiden Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde um den Wirkstoff Ceritinib ergänzt. Hiermit wurde einerseits den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Zudem wurde für Ceritinib mit Beschluss vom 16. März 2017 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (weitere Ausführungen hierzu siehe oben). Dieser Beschluss wurde zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefasst. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib bleibt hiervon unberührt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung sind die beiden einarmigen Phase-II-Studien NP28761 and NP28673. In beide Studien wurden Patienten nach Vorbehandlung mit Crizotinib aufgenommen. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien wurde in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6, 7].</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich mit der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die weiteren Endpunkte führt er einen deskriptiven Vergleich mit der Phase III Studie ASCEND-5 durch.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus stehen die Daten der randomisierten Phase III-Studie ALUR zur Verfügung. Die Ergebnisse werden beim diesjährigen ESMO-Kongress Anfang September 2017 in Madrid vorgestellt [8]. In ALUR wurden 107 Patienten nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie und nach Vorbehandlung mit Crizotinib 2:1 randomisiert zwischen Alectinib und Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Diese Daten wurden bisher nicht publiziert und liegen nur als Abstract oder in Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers vor. In ALUR wurde auch die kumulative Hirnmetastasierung bei Patienten mit initial bereits vorliegender Hirnmetastasierung und bei Patienten ohne Nachweis einer Hirnmetastasierung zu Studienbeginn analysiert.</p>	<p>Diese vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche werden in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet beurteilt, um den Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342) zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die ALUR-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten haben. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers lag zum maßgeblichen Zeitpunkt für die Dossiereinreichung (01. Mai 2017) noch keine Auswertung der Studienergebnisse entsprechend den CONSORT-Vorgaben vor. Die Studie erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war nicht primärer Endpunkt der Phase II-Zulassungsstudien. In der gepoolten Analyse beider Zulassungsstudien lag die mediane Überlebenszeit bei 26 Monaten, numerisch um 6-8 Monate höher als in anderen Studien mit ALK-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie, siehe Tabelle 2.</p> <p>In ALUR war die Gesamtüberlebenszeit zwischen Alectinib und Chemotherapie nicht unterschiedlich. Allerdings wechselten 62,9% der Patienten bei Progress vom Chemotherapie- in den Alectinib-Arm. Dieser Wechsel fand sehr früh statt. Ein belastbarer Vergleich der Gesamtüberlebenszeit in den beiden Studienarmen ist nicht möglich.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Studie (Hazard Ratio: 0,89 [0,35; 2,24], p-Wert = 0,797). Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, betrug 12,6 Monate. Für die Patienten unter Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) war die mediane Überlebenszeit nicht erreicht.</p> <p>Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 68,6 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Alectinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen.</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben ZNS-Metastasen eine hohe klinische Relevanz. Die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten. Entsprechend wird der präventiven Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Dieser Effekt ließe sich allerdings nur bei Patienten beurteilen, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufweisen.</p> <p>In der vorliegenden Studie wurden größtenteils Patienten eingeschlossen, die bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen hatten (71 %). In seinem Ergebnisbericht zur Studie ALUR stellt der pharmazeutische Unternehmer zum einen den Endpunkt „ZNS-Ansprechrare“ dar, welcher für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren Hirnmetastasen zu Studienbeginn ausgewertet wurde. Zum anderen wird der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ aufgeführt, welcher sowohl für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen untersucht wurde. Allerdings ist die Fallzahl der Patienten ohne bestehende Hirnmetastasen zu Studienbeginn sehr klein.</p> <p>Die Erhebung des ZNS-Ansprechens erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Verfahren anhand der RECIST¹¹ 1.1 Kriterien, welche im Vergleich zu den RANO¹⁴-Kriterien nicht spezifisch für die Evaluierung von Hirnmetastasen sind. Die ZNS-spezifische Symptomatik wurde in der Studie mit dem EORTC QLQ-BN20 Fragebogen erhoben, allerdings nicht im Ergebnisbericht zur ALUR-Studie dargestellt.</p> <p>Die Verbesserung bzw. Verschlechterung der ZNS-spezifischen Symptomatik ist patientenrelevant. Hierzu liegen jedoch keine belastbaren Daten vor.</p>
	<p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudien, aber der randomisierten Studie ALUR. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in den Phase II-Zulassungsstudien mit 8,3 Monaten berechnet. Dieses Ergebnis liegt numerisch deutlich oberhalb von Ceritinib in der Zweitlinientherapie und um ein Mehrfaches oberhalb des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,6 Monaten unter Docetaxel oder Pemetrexed in der Ceritinib-Zulassungsstudie [4].</p> <p>Die jetzt zusätzlich vorliegende Phase-III-Studie ALUR bestätigt diese Daten. Das progressionsfreie Überleben unter Alectinib liegt bei 9,6 Monaten, unter Chemotherapie bei 1,4 Monaten. Der Hazard Ratio liegt</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die mit Alectinib behandelt wurden, statistisch signifikant länger. Im Median betrug das PFS für diese Patienten 7,1 Monate versus 1,6 Monate für Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden (Hazard Ratio: 0,32 [0,17; 0,59], p-Wert = 0,0001).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die</p>

¹⁴ Response Assessment in Neuro-Oncology

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei 0,15.</p> <p>Klinisch von besonderer Relevanz ist, dass das Risiko für eine Progression im ZNS durch Alectinib gegenüber einer Chemotherapie um 84% gesenkt wird. Diese Daten sind konsistent mit den Daten zur Erstlinientherapie in der ALEX Studie [9]</p>	<p>Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST¹⁵ 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Phase II-Zulassungsstudien Die Remissionsrate lag in den Alecitinib-Studien bei 51%, numerisch höher als für Ceritinib in der Zweitlinientherapie.</p> <p>Das Ansprechen bei Patienten mit ZNS Metastasen ist klinisch besonders relevant. Die Ansprechrate wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit 70% (7/10 Patienten) berechnet. Nach den RANO-Kriterien für Hirntumore lag die Ansprechrate bei 28,6%.</p> <p>In ALUR lag die Ansprechrate unter Alectinib bei 37,5% (Investigator) bzw. 36,1% (Independent Review).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Alectinib nach §35a SGB V.</p>

¹⁵ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

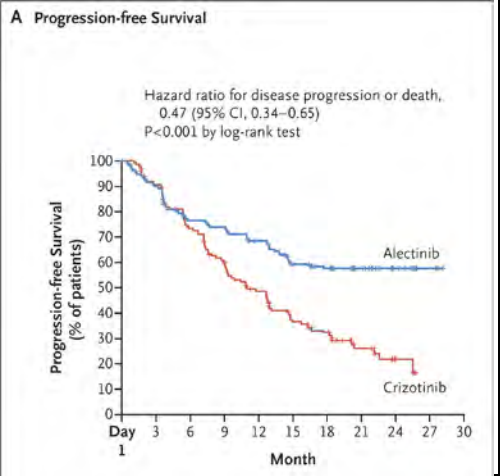
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in den Phase II-Zulassungsstudien bei 40% der Patienten unter Alectinib auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Veränderungen von Laborparametern, vor allem Transaminasen und Bilirubin. 6% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.</p> <p>In ALUR lag die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Alectinib bei 27,1%, unter Chemotherapie bei 41,2%. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Docetaxel oder Pemetrexed wirkt niedrig, ist aber wesentlich durch die sehr kurze, mediane Beobachtungszeit von 1,4 Monaten beeinflusst.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich ein relevanter Vorteil für die Behandlung mit Alectinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed, da eine Verringerung von schweren unerwünschten Ereignissen erreicht wird.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Direkt vergleichende Daten liegen in den Phase II-Studien nicht vor. Auch aus ALUR liegen keine Daten zur Lebensqualität und Patient-Reported Outcome vor.</p>	<p>Es zeigt sich für keinen Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.</p>

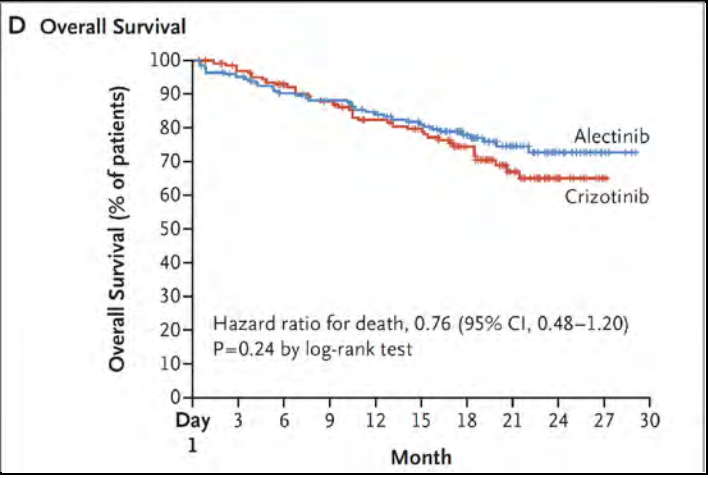
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Ein Zusatznutzen von Alectinib ist mit der angewandten Methodik nicht erfassbar.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Alectinib ist der wirksamste, bisher zugelassene ALK-Inhibitor. In der Zweitlinientherapie sind die Ergebnisse unter Alectinib numerisch besser als unter Ceritinib. Da Ceritinib in einer randomisierten Studie wirksamer als eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist und hierfür auch einen beträchtlichen Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung zuerkannt bekam, ergeben sich starke indirekte Hinweise auf einen Zusatznutzen von Alectinib. Die hohe Effektivität der Substanz auf vorliegende Hirnmetastasen und ein in der randomisierten Studie darstellbarer "protektiver Effekt" auf die kumulative Entwicklung von Hirnmetastasen bei initial fehlenden cerebralen Metastasen stellen ein gesondertes Alleinstellungsmerkmal der Substanz von hoher klinischer Relevanz dar.</p> <p>Vergleichbar zur Situation bei Osimertinib wurden die Daten der Phase II-Studien zu Alectinib aktuell durch die Ergebnisse der Phase III-Studie</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ALUR in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und die Remissionsrate bestätigt. Die Gesamtüberlebenszeit ist aufgrund einer hohen Switching-Rate nur eingeschränkt beurteilbar.</p> <p>Die insgesamt hohe Wirksamkeit von Alectinib wurde zwischenzeitlich auch in der Erstlinientherapie bestätigt [9]. Daten der kürzlich publizierten Studie ALEX zeigen die Wirksamkeit von Alectinib gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie, siehe Abbildung 2.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verringerung von unerwünschten Ereignissen erreicht wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 2: Alectinib vs Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK+ NSCLC [9]</p> <p>A: progressionsfreies Überleben</p> 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>B:Gesamtüberleben</p>  <p>Diese Ergebnisse sind kongruent mit der ausschließlich in Japan durchgeführten Studie J-ALEX mit demselben Studiendesign [10].</p> <p>Der Schlüssel zur Bewertung von Alectinib in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung liegt zum einen in der recht homogenen Patientenpopulation aufgrund der molekularen Charakterisierung. Der Schlüssel liegt zum anderen in der Größe und der Qualität der Phase II-</p>	<p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer den Ergebnisbericht vom 16. Juni 2017 zu einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie (Studie ALUR, NCT02604342)</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien. Nach unserer Einschätzung bietet die Analyse von 225 Patienten in einer molekular definierten Indikation eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse real sind.</p>	<p>zum Vergleich von Alectinib gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Die ALUR-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten haben. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers lag zum maßgeblichen Zeitpunkt für die Dossiereinreichung (01. Mai 2017) noch keine Auswertung der Studienergebnisse entsprechend den CONSORT-Vorgaben vor. Die Studie erlaubt einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed und wurde für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auf die initial vorgelegten indirekten bzw. deskriptiven Vergleiche wurde in der vorliegenden Bewertung nicht weiter abgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886)
4. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:874-886, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
5. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al.: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:234-242, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X)
6. Ou SH, Ahn JS, de Petris L et al.: Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A phase II global study. J Clin Oncol 34:661-668, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.9443](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9443)
7. Yang YC, Ou SI, de Petris L et al.: Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2017 Jul 6. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.06.070](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.06.070)
8. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al.: Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) ESMO Abstract submitted, 2017.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al.: Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017 Jun 6. DOI: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795)
10. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al.: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 390:29-39, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)

C. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Alectinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. September 2017
von 10.00 Uhr bis 10.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:

Herr Dr. Griebisch

Herr Dr. Henschel

Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Herr Ebner

Frau Dr. Markhauser

Angemeldete Teilnehmer der Firma Medac GmbH:

Frau Reim

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma Roche Pharma AG:

Herr Dr. Chlistalla

Herr Dr. Knoerzer

Herr Dr. Köhler

Frau Dr. Simon

Angemeldete Teilnehmer der Firma Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:

Herr Dr. Kretz

Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmer der AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):

Herr Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmer der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Verfahren nach § 35a SGB V, hier Nutzenbewertung von Alectinib. Basis der heutigen mündlichen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli 2017, die Ihnen bekannt sind. Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass in allen drei Gruppen ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also Roche Pharma AG, Stellung genommen, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die AIO, die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Takeda GmbH, Medac GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb bitte ich Sie, jeweils das Mikrofon zu benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen, und Ihren Namen, die entsendende Institution oder das Unternehmen zu nennen.

Ich muss zunächst für das Protokoll feststellen, wer heute anwesend ist. Das müssten zum einen für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Knoerzer, Herr Dr. Köhler, Frau Dr. Simon und Herr Dr. Chlistalla sein – ja. Weiter müsste für die AIO Herr Dr. Eberhardt anwesend sein – jawohl.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Entschuldigung. Ich darf gleich kurz Herrn Professor Griesinger entschuldigen. Er ist leider im Fluglotsenstreik in Frankreich hängen geblieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich habe ihn auch schon gestrichen. – Danke schön. Ich sage einmal, besser Fluglotsenstreik in Frankreich als Air Berlin in Deutschland, bei der man nie genau weiß, woran es liegt.

Dann müsste Herr Professor Wörmann da sein. – Ich sehe ihn. – Ich hoffe, Sie sind gut und wohlbehalten aus Madrid zurückgekehrt.

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Gestern Abend bereits!)

– Das ist doch gut. – Für Boehringer müssten Herr Dr. Griebisch und Herr Dr. Henschel anwesend sein – ja –, für Bristol Herr Ebner und Frau Dr. Markhauser – ja –, dann Frau Reim und Herr Dr. Erdmann für Medac – ja –, dann Herr Dr. Kretz und Frau Dr. Rancea für Takeda – ja – sowie Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht. Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich würde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz aus seiner Sicht die maßgeblichen und wichtigen Dinge darzustellen. Aus meiner Sicht sollten wir uns auf alle Fälle über die Frage der zVT unterhalten, über den Stellenwert von Ceritinib als Standardtherapie im Vergleich zu Docetaxel und Pemetrexed. Dann sollten wir uns über die Ergebnisse zum Tumorsprechen im Zentralnervensystem bei Hirnmetastasen und deren klinische Bedeutung unterhalten, darüber, welche Relevanz die Daten zu Hirnmetastasen für Patienten haben.

Ganz wichtig, weil das eben jetzt auch nachgereicht wurde, ist zudem die Frage an Herrn Professor Wörmann und an die AIO, ob Ihnen die ALUR-Studie bekannt ist – sie ist ja vorgestellt und jetzt auch vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht worden – und ob es aus Ihrer Sicht schon Einschätzungen zu den Ergebnissen dieser Studie gibt, damit wir das heute auch schon diskutieren können, für den Fall, dass wir diese Studie dann noch in unsere Betrachtungen und Bewertungen einbeziehen, weil da möglicherweise noch neue Evidenz zutage getreten ist.

Das sind aber nur drei Punkte, die aus meiner Sicht auf alle Fälle erörtert werden sollen. Selbstverständlich steht auch alles andere hier zur Diskussion. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Chlistalla, bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte sprechen zu können. Bevor ich anfangen möchte, möchte ich hiermit kurz meine Kollegen vorstellen. Frau Dr. Simon ist für das Dossier verantwortlich, Herr Dr. Knoerzer leitet in der Roche Pharma die Biometrie und Epidemiologie, Herr Dr. Köhler – ich werde das Eingangsstatement mit ihm teilen – ist für den medizinischen Teil der Nutzenbewertung verantwortlich, und ich bin der medizinische Direktor der Onkologie in der Roche Pharma.

Alecensa wurde von der EMA im Februar 2017 zur Behandlung des (ALK)-positiven Lungenkarzinoms nach Versagen von Crizotinib zugelassen. Die Zulassung beruht auf den Wirksamkeitsdaten der beiden einarmigen Studien NP28761 und NP28673, insbesondere auf den klinisch wichtigen hohen ZNS-Ansprechraten bei Hirnmetastasierung. Die EMA hat hier eine auch mit Aussicht auf weitere Studiendaten bedingte Zulassung ausgesprochen, um den Patienten dieses Arzneimittel schnellst-möglich zugänglich zu machen.

Wir sprechen hier über eine ganz spezielle onkologische Situation, die mit einer hohen ZNS-Metastasierungsrate einhergeht. Diese Art der Metastasen zeigt kaum Ansprechen auf Chemotherapie. Die Einführung des Erstgenerationen-(ALK)-Inhibitors Crizotinib brachte hier Therapiefortschritte, die durch Ceritinib und jetzt Alectinib immer weiter verbessert werden können. Damit stehen wir vor dem Dilemma, einerseits den Risk-Benefit-Überlegungen der EMA zu entsprechen, und andererseits dem Wunsch von Patienten und Onkologen nachzukommen, Alectinib möglichst bald einsetzen zu können, andererseits den speziellen Anforderungen im Nutzenbewertungsverfahren nachzukommen und Daten aus randomisierten Studien vorzulegen.

Wir haben deswegen frühzeitig das Gespräch mit dem G-BA gesucht und angekündigt, die Daten der ALUR-Studie mit der Stellungnahme einzureichen, da absehbar war, dass der Studienbericht zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorliegen würde. Um dies zu ermöglichen, haben wir die Markteinführung in Deutschland um fast drei Monate verzögert. Die ALUR-Studie ist relevant, weil sie diejenige randomisierte Studie ist, die Alectinib nach Crizotinib-Vortherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT Docetaxel oder Pemetrexed vergleicht. Die ALUR-Studie erhärtet die im eingereichten Dossier vorgelegten Ergebnisse der beiden einarmigen Studien, indem sie hier im Vergleich zur Chemotherapie einen deutlichen PFS-Vorteil zeigt, einhergehend mit einem besseren Verträglichkeitsprofil. Sie bestätigt insbesondere die ZNS-Wirksamkeit von Alectinib sowohl bezüglich des ZNS-Ansprechens als auch hinsichtlich der Risikoreduktion eines Voranschreitens der Erkrankung im ZNS. Hieraus lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Roche hat in der Stellungnahme außerdem darauf hingewiesen, dass sich über den Verlauf der Studie der Versorgungsalltag graduell geändert hat. So kommt heute auch Ceritinib als zVT in Betracht, da sich der Einsatz von Chemotherapie in dieser Patientenpopulation weiter nach hinten verlagert. Deshalb liegt in der Stellungnahme ein indirekter Vergleich von Alectinib zu Ceritinib vor.

Ich gebe jetzt das Wort an meinen Kollegen Dr. Christoph Köhler weiter, der die wesentlichen Daten der mit der Stellungnahme eingereichten ALUR-Studie zusammenfassen wird.

Herr Dr. Köhler (Roche): Danke schön. – Die randomisierte kontrollierte ALUR-Studie hat Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed untersucht. Die Patienten befanden sich in der dritten Therapielinie ab Vortherapie mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie und nach Crizotinib-Vortherapie. Der primäre Endpunkt der Studie war das durch den Prüfarzt erhobene progressionsfreie Überleben. Ich möchte Ihnen nun als Diskussionsgrundlage einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der ALUR-Studie zur Hirnmetastasenwirksamkeit und zur Verträglichkeit geben.

Bei Patienten mit (ALK)-positiven NSCLC nach Vortherapie mit Crizotinib kommt es sehr häufig zur Entwicklung von Hirnmetastasen. So zeigten sich auch in der ALUR-Studie bei 68 Prozent der Patienten bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen. 59 Prozent dieser Patienten mit Hirnmetastasen waren bereits lokal vortherapiert, und 74 Prozent dieser Patienten mit vortherapierten Metastasen hatten so-gar vor Studienbeginn eine belastende und nebenwirkungsbehaftete Ganzhirnbestrahlung erhalten.

Hirnmetastasen sind ein prognostisch negativer Faktor, und sie sind, abhängig von Anzahl, Lokalisation und Wachstumsverhalten, oft therapeutisch schwer zugänglich. Alectinib ist wirksam gegen Hirnmetastasen. In der ALUR-Studie wurde bei über der Hälfte der zum Teil stark vorbehandelten Patienten, nämlich 54 Prozent, ein Ansprechen der Hirnmetastasen gezeigt. Bei weiteren 25 Prozent stabilisierten sich die Hirnmetastasen. Kein Patient im Chemotherapiearm zeigte ein Ansprechen. Das Risiko für Patienten, einen Progress ihrer Hirnmetastasen zu erleiden, war für Alectinib im Vergleich zur Chemotherapie um 84 Prozent reduziert. Darüber hinaus zeigten die Daten der ALUR-Studie, dass Alectinib auch bei leptomeningealen Metastasen, also der Ausbreitung von Tumorzellen in den Hirnhäuten, wirksam ist. Dies ist wichtig, da es sich hierbei um ein spezielles, besonders belastendes und bislang nur schwer therapierbares Metastasierungsmuster handelt.

Das Verträglichkeitsprofil für Alectinib bestätigte sich in der ALUR-Studie. Im Alectinibarm traten trotz wesentlich längerer Behandlungsdauer insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse auf, insbesondere weniger schwere unerwünschte Ereignisse als im Vergleichsarm. Bei Letzterem zeigte sich eine Risikoreduktion um 64 Prozent. Unerwünschte Ereignisse, die charakteristisch für eine Chemotherapie sind und die Patienten oftmals stark belasten oder die mit medizinisch relevanten Komplikationen einhergehen, wurden unter Alectinib in signifikant geringerem Umfang beobachtet. Insbesondere wurde bei Alectinib keine schwere Neutropenie oder febrile Neutropenie beobachtet.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Zusammenfassend basiert der Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed auf der Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sowie der deutlich besseren Verträglichkeit im Vergleich zu Chemotherapie und auf den erheblich höheren ZNS-Ansprechraten, eine Beobachtung, die in dieser speziellen Population klinisch sehr relevant ist. Die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudien, auf denen das Dossier basiert, werden durch die Ergebnisse der randomisierten ALUR-Studie in diesen Wirksamkeitsendpunkten und der Verträglichkeit bestätigt. Insgesamt entspricht dies einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wir würden uns freuen, wenn die ALUR-Daten im Bewertungsverfahren berücksichtigt werden können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Wenzel-Seifert, Frau Teupen und Herr Kaiser.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte gerne auf die Hirnmetastasen zu sprechen kommen. Sie sagten, es sei eine sehr hohe Ansprechrate. Könnten Sie etwas genauer ausführen, woran Sie die An-sprechrade festmachen? Ich hatte von der Lektüre her den Eindruck, es sind vor allen Dingen bildgebende Verfahren eingesetzt worden. Haben Sie auch Hinweise darauf, dass sich hinsichtlich der Symptomatik Effekte zeigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Köhler.

Herr Dr. Köhler (Roche): Die Erhebung der Ansprechrate wurde nach RECIST 1.1 durchgeführt, basierte also ausschließlich auf der Bildgebung. Wir haben in der Studie aufgrund der geringen Fallzahl aus den PROs, also aus den patientenberichteten Ergebnissen, keine belastbaren Ergebnisse zur Symptomatik erhalten können. Das lag im Wesentlichen an der geringen Fallzahl, die diese Studie hatte. Trotzdem ist die Ansprechrate aus unserer Sicht sehr relevant, weil gerade der Kliniker auf Basis des Ansprechens letztendlich die Therapieentscheidung durchführt.

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

Frau Teupen: Meine Frage hat sich erledigt. Sie hatten schon etwas zu den Lebensqualitätsdaten gesagt, nämlich, dass es dort keine signifikanten Unterschiede gab. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern: Resultiert das nur aus der geringen Fallzahl, oder was ist noch Ihre Rationale dahinter?

Frau Dr. Simon (Roche): Die patientenberichteten Endpunkte Lebensqualität und Symptomatik wurden anhand der validierten EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und -LC13 erhoben. Bei der Auswertung musste man dann feststellen, dass die Fallzahl zu gering war. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Studie eine Zwei-zu-eins-Randomisierung vorsah und dass die mediane Behandlungsdauer im Chemotherapiearm sechs Wochen betrug. Vor diesem Hintergrund war die Situation erschwert, einen belastbaren Effektschätzer zeigen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darüber werden wir uns auch gleich noch unterhalten müssen. Ich habe mir natürlich die Ergebnisse angeschaut. Da ist selbstverständlich zum einen die Zwei-zu-eins-Randomisierung gekommen und zum anderen eben die sehr hohe Cross-over-Rate, die dann den Vergleich sehr schwer macht. Wir werden gleich von den Fachgesellschaften noch ein Stück weit erläutert bekommen müssen, ob und in welchem Umfang dadurch die Ergebnisse belastbar sind. – Ich habe jetzt noch eine Nachfrage von Frau Wenzel-Seifert gesehen, dann Herrn Kaiser, Herrn Carl und Herrn Köhler.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte noch einmal zu der Fallzahl nachfragen. Sie hatten das An-sprechen auf Hirnmetastasen doch auch als primären Endpunkt genannt, wenn ich mich recht erinne-re, zumindest als einen wichtigen Endpunkt. Wenn dort die Power nicht ausreicht, gab es nicht die Möglichkeit, mehr Patienten zu rekrutieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Der primäre Endpunkt war PFS, und da hat man einen sehr großen Un-terschied erwartet und auch gesehen. Das hat keine größere Fallzahl ermöglicht. Sie wissen, wenn der pharmazeutische Unternehmer eine Studie beantragt, dann muss er mit dieser Fallzahlschätzung und dem primären Endpunkt zur Ethikkommission, und die sind üblicherweise sehr zurückhaltend, die Fallzahl da noch weiter aufzubohren. Insofern passt die Fallzahl perfekt zum primären Endpunkt. Sie passt nicht ganz so gut zu einem Endpunkt, bei dem wir einen nicht ganz so großen Unterschied se-hen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, dann Herr Carl und Herr Köhler.

Herr Dr. Kaiser: Ich bleibe einmal kurz bei diesem Punkt. Sie haben sich im Vorfeld zu diesem Ver-fahren beraten lassen, was ja auch sinnvoll ist, und der G-BA hat sich im Vorfeld zu dieser Problema-tik geäußert, was ebenfalls sehr sinnvoll ist. Das Problem ist nur, dass genau das, was wir jetzt disku-tieren, in der Beratung des G-BA angesprochen worden ist, nämlich der Punkt, dass Sie auf eine aus-reichend große Fallzahl für die Bewertung der patientenberichteten Endpunkte achten sollten, insbe-sondere eben auch, dass die Erhebung der Hirnmetastasen alleine durch bildgebende Verfahren problematisch ist und dass deswegen darauf geachtet werden soll, dass die Erhebung der Sympto-me, der Lebensqualität etc. in einer ausreichenden Qualität erfolgen sollte.

Ich halte es für etwas schwierig, dann zu sagen: Na ja, leider haben wir nicht genug Fallzahl. Das können Sie natürlich bei der Studienplanung insofern berücksichtigen, als dass Sie das zum Beispiel als co-primären Endpunkt nehmen, und schon haben Sie eine entsprechende Fallzahlplanung, die dann auch darauf ausgerichtet ist. Also, entweder man hält es für wichtig, dass die Symptomatik, be-zogen auf die Hirnmetastasen, untersucht wird, oder man hält es nicht für wichtig.

Sie haben übrigens jetzt gerade nicht erwähnt, dass Sie eigentlich dezidiert auch Hirnsymptomatik aus einer anderen Skala in dieser Studie als weiteren Endpunkt untersucht haben, nämlich mit dem EORTC BN-20-Fragebogen. Auch dort gibt es keine Unterschiede, die Sie beobachten. Jetzt kann man natürlich argumentieren: Ja, wir haben zu wenig Fallzahl. Aber da muss man sich fragen: Wieso setzt man die Patienten überhaupt einer solchen Sache aus, wenn man von vornherein denkt, dass man dafür nicht genug Fälle hat? Meines Erachtens wäre es wichtig, in einer solchen Studie in der entsprechenden Planung wirklich das, was man für wichtig hält – Symptome der Patienten –, wenn man es für wichtig hält, auch so zu berücksichtigen. Aber all das ist in der Beratung des G-BA vor zwei Jahren angesprochen worden, all das ist in der Beratung des G-BA auch so dargestellt worden. Jetzt stehen wir aber leider vor der Situation, dass Sie das so nicht berücksichtigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Jetzt haben Sie in meiner Wahrnehmung zwei Punkte angesprochen. Der eine bezieht sich darauf, ob es einen Unterschied bei ZNS-Metastasen gibt, der andere darauf, warum die Fallzahl so und nicht anders herausgekommen ist.

Wenn man solch eine Studie macht, dann muss man zur Kenntnis nehmen, wie das komplette medi-zinische Umfeld ist. Nun bin ich kein Mediziner; das ist ja kein Geheimnis. Aber das Problem, das be-stand, war, dass sich ganz wenige Leute in einer Situation, da es andere Therapien gibt, einer Studie aussetzen wollten, bei der sie eventuell die „Chance“ hatten, wieder Chemotherapie zu bekommen. Das war eben das, was uns gespiegelt wurde: Wir müssen eine Studie machen, die nicht so groß ist, weil wir die erforderlichen Patienten nicht rekrutieren. Das ist das eine.

Die andere Frage hat ein wenig, wenn ich Sie richtig verstehe, auf Folgendes abgezielt: Gibt es einen Unterschied zwischen Hirnmetastasen im Fragebogen? Dazu muss man sagen, dass die Studie symptomatische und nicht-symptomatische hatte und dass die Inclusion Criteria hier ja vor allem auf die nicht-symptomatischen abgehoben haben, mit einer Ausnahme. Dann ist es natürlich klar: Wenn vor allem nicht-symptomatische darin sind, ist es nicht so sehr verwunderlich, dass wir dann in der Symptomatik nichts sehen. Vielleicht muss einer meiner medizinischen Kollegen dazu noch etwas ergänzen oder mich korrigieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie noch ergänzen, Herr Köhler oder Herr Chlistalla?

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich möchte ergänzen und dazu etwas weiter ausholen. In der Zeit, während der die Studie nach der G-BA-Beratung geplant wurde, hatte sich das therapeutische Umfeld auch graduell verändert. Man sieht das auch an der 2016-er Version der DGHO-Leitlinien, womit dann Ceritinib auch als Zweitlinientherapie prominenter wurde. Auch während der Rekrutierungszeit sieht man in verschiedenen Leitlinien, dass die chemotherapeutische Option immer weiter in den Hintergrund gedrängt wurde. Das war der Grund des pharmazeutischen Unternehmers, auch bei der Studie anzunehmen, dass man im Verlauf der Studie eine schwierigere Rekrutierungssituation vorfinden würde, und das ist auch der Grund für die Eins-zu-zwei-Randomisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur zur Ergänzung, weil Sie den Punkt mit den symptomatischen und asymptomatischen Hirnmetastasen gerade noch einmal aufgemacht haben. Bei den asymptomatischen Hirnmeta-stasen ist dann natürlich die Fragestellung, was genau Sie mit Ihren bildgebenden Verfahren untersuchen, wenn keinerlei Symptome für die Patienten resultieren. Auch das ist übrigens in dem Beratungsgespräch des G-BA angesprochen worden, dass Sie beispielsweise auch ein Auftreten oder eine Zunahme von hirnmetastasenspezifischer Symptomatik in der Studie bei genau denjenigen Patienten untersuchen könnten, die bislang noch keine Symptomatik aufgrund ihrer Hirnmetastasen haben. Also, all das, was Sie jetzt gerade sagen, ist vor zwei Jahren diskutiert worden. Aber ich sehe immer noch nicht, warum es jetzt hier Gründe dafür geben soll, dass Sie das nicht berücksichtigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer noch einmal.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich darf noch einmal ganz kurz erwähnen, dass im Chemotherapiearm die Beobachtungszeit wahnsinnig kurz war, weil eben der PFS-bezogene Endpunkt für die Patienten erschreckend schnell eingetreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wie lange Sie die Patienten beobachten, ist ausschließlich Teil Ihrer Studienplanung. Sie können selbstverständlich auch nach dem Ende der Chemotherapie die Patienten weiterhin beobachten. Das ist Ihre Sache: Studienplanung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Carl, Herrn Köhler und Frau Müller.

Herr Dr. Carl: Die Hirnmetastasen sind bei diesem Krankheitsbild outcome-prognostisch ja doch von hoher Bedeutung und sind zudem dadurch gekennzeichnet, dass sie schnell wachsen. Daher noch einmal die Frage: Wie hoch waren denn die absoluten Zahlen der Hirnmetastasen in den beiden Gruppen?

Dann habe ich eine weitere Frage: Mit welcher apparativen Methode wurden die Hirnmetastasen untersucht, MRT oder CT und mit oder ohne Kontrast? Gab es eine Nachbeobachtung nach Beendigung der Studie zu klinischen Outcome-Parametern bei den Patienten mit Hirnmetastasen? Dies frage ich vor allem unter dem von mir schon erwähnten Aspekt, dass sie ja in der Regel schnell wachsen. Da passiert also normalerweise relativ rasch etwas. Gibt es Aufzeichnungen in den Studienprotokollen zu eventuellen Interventionen bei Patienten mit Hirnmetastasen, beispielsweise Operationen oder

Schädeldachplastiken, Entdeckelungen oder ähnliche Dinge? Besonders eindrückliche klinische Phänomene bei Hirnmetastasen sind Hirndruckentwicklungen. Gibt es dazu Aufzeichnungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Dr. Köhler.

Herr Dr. Köhler (Roche): Das sind ja einige Fragen. Ich hoffe, dass ich jetzt alle beantworten kann. Zunächst zur Frage hinsichtlich der Anzahl der Hirnmetastasen: Es gab einmal die Population der Patienten mit messbaren und mit nicht messbaren Hirnmetastasen. Das waren 24 Patienten im Alectinibarm im Vergleich zu 16 im Chemotherapiearm. Das waren die Patienten mit messbaren Hirnmetastasen. Dann die Patienten mit messbaren und nicht messbaren Hirnmetastasen: Das waren 50 Patienten im Vergleich zu 26.

Außerdem hatten Sie, wenn ich Sie richtig verstanden habe, nach den Vortherapien bei denjenigen Patienten gefragt, die bei Studienbeginn bereits Hirnmetastasen hatten. Bei den Patienten im Alectinibarm waren knapp 60 Prozent vortherapiert; das entsprach 28 Patienten. Im Chemotherapiearm waren es 57 Prozent und 15 Patienten. Wie ich vorhin im Eingangsstatement schon erwähnt hatte, ist der überwiegende Teil mit einer Ganzhirnbestrahlung vortherapiert worden. Im Alectinibarm waren es 82 Prozent, im Chemotherapiearm 60 Prozent. Die Radiochirurgie, also eine stereotaktische Vorgehensweise, wurde bei einem sehr kleinen Teil der Patienten durchgeführt. Das waren 7 Prozent, zwei Patienten, im Alectinibarm versus 33 Prozent, also fünf Patienten, im Chemotherapiearm.

Zur Frage der klinischen Nachbeobachtung. Dazu haben wir keine Informationen; mit dem Progress wurde das beendet. – Jetzt müssen Sie mir auf die Sprünge helfen. Was hatten Sie noch?

Herr Dr. Carl: Die Methodik der Untersuchung.

Herr Dr. Köhler: Die Methodik der Untersuchung beruhte auf einen RECIST 1.1, durch Bildgebung.

Herr Dr. Carl: Welches Verfahren? MRT oder CT?

Herr Dr. Köhler: MRT, genau.

Herr Dr. Carl: Ausschließlich MRT?

Herr Dr. Köhler: Ausschließlich MRT in sechswöchigen Abständen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann hatte sich dazu gemeldet. – Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht ganz sicher, ob wir uns alleine auf die ZNS-Wirksamkeit fokussieren sollten. Die ALUR-Studie hat alle Patienten im Rezidiv eingeschlossen und nicht alleine diejenigen mit ZNS-Metastasierung. Deswegen glaube ich, dass man das durchaus diskutieren kann. Da kann man diskutieren, ob man besser RANO-Kriterien nehmen würde, was in der Neuroonkologie eigentlich bei Gliomen entwickelte Kriterien für diese Gruppe von Patienten sind. Aber das wäre eine andere Studie. Ich meine, das ist für uns relevant, aber nicht das Wichtigste an diesem Verfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Köhler und Frau Müller. Anschließend würde ich auch gerne einmal die Fachgesellschaften hören.

Herr Dr. Köhler: Wie kommt es, dass Sie relativ wenig symptomatische Verlaufskontrollen bei den Patienten gemacht haben, vor allen Dingen nach Beendigung der Therapie, wenn Sie sich sonst nur auf bildgebende Maßnahmen gestützt haben, die bekanntermaßen ja oft im Verlauf der Therapie gar nicht mehr von den Patienten toleriert werden, sodass Sie den Progress dann nicht dokumentieren können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das, Herr Köhler oder Frau Simon?

Herr Dr. Köhler (Roche): Die Erhebung von Lebensqualität und Symptomen wurde in sechswöchigen Abständen durchgeführt. Nach Progress gab es noch eine Visite, wobei das erhoben wurde. Das waren die Vorgaben im Studienprotokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Knoerzer; dann Frau Müller.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Nur eine ganz kurze Ergänzung. Um die Studie überhaupt rekrutieren zu können, wurde denjenigen Patienten, die auf dem Chemotherapiearm waren, schnell ein Cross-over erlaubt – das hat natürlich wieder methodische Nachteile; aber sonst bekommen wir die Patienten ja gar nicht mehr in die Studie –, und dann ist die Nachverfolgung der Symptomatik ein bisschen schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn ich das richtig gesehen haben, sind 70,6 Prozent dann eben im Cross-over in einen anderen Arm gegangen, und bei einer Eins-zu-zwei-Randomisierung kann man sich relativ leicht vorstellen, wie viele dann noch verblieben sind. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen. Eine betrifft die hohe Cross-over-Rate und das sehr frühe Cross-over. Die Frage geht an die Fachgesellschaften, wie Sie das sehen. Im Prinzip haben wir hier einen Vergleich von Alectinib früh, sehr früh versus etwas später sozusagen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sechs Wochen später.

Frau Dr. Müller: – um es einmal deutlich zu sagen. Wie ist Ihre Erfahrung? Wir haben ja jetzt keine Vergleichszahlen vom pU über den Progress hinaus im ursprünglichen Chemotherapiearm. Wie ist Ihre Erfahrung? Macht das einen Unterschied im Ansprechen, im Ansprechen ZNS usw., wenn das et-was später gegeben wird, oder sehen Sie da keinen Unterschied? Das ist die Frage: Hätten wir bei den Patient Reported Outcomes etwas sehen können, wenn man das über den Progress hinaus erhoben hätte? Macht das bei einem so frühen Progress einen Sinn? Das ist die erste Frage.

Meine zweite Frage bezieht sich auf die Therapiesituation. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde gesagt, sie hätten Probleme gehabt, hier überhaupt ausreichend Patienten in die Studie zu rekrutieren, weil in der Zeit, in der die Studie lief, oder auch schon in der Planungszeit sozusagen der Stellenwert der Chemotherapie geringer geworden ist und die Patienten einfach nicht mehr bereit waren, in eine Studie zu gehen, oder ihre Ärzte, sie dort einzuschließen, in der ein Arm Chemotherapie war. Dazu würde ich gerne noch einmal die Fachgesellschaften hören, wie sie dies zum jetzigen Zeitpunkt und vielleicht zu dem Zeitpunkt vor zwei Jahren einschätzen, ob es da schon ähnlich war oder sich erst in letzter Zeit entwickelt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Dann fangen wir mit Herrn Dr. Eberhardt an; er hatte sich schon gemeldet. Dann folgt Herr Professor Wörmann.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Grundlegend haben die Lungenkarzinome das Problem, dass die Hirnmetastasen mit zunehmendem Überleben kommen; das muss man wissen. Je länger die Patienten leben, desto höher wird die kumulative Rate der Hirnmetastasierung. Mittlerweile haben wir natürlich Möglichkeiten – Sie haben auch danach gefragt –, hier ganz spezifisch, zum Beispiel mit Stereotaxie, einzelne Hirnmetastasen zu behandeln.

Nun haben wir mit der neuen, molekular gezielten Therapie bei den Patienten die Situation, dass sie durch die längeren Überlebenszeiten natürlich dann in die Zeit hineinkommen, da die Hirnmetastasen kommen. Dann haben wir auch das Problem, dass wir zum Teil einzelne Patienten haben, die eine sehr umschriebene Metastasierung haben, die wir dann stereotaktieren können. Aber wir haben eben auch Patienten, die ein ganz diffuses Muster haben, bis hin zur Meningeosis.

Bis vor zwei, drei Jahren haben wir diese Situation vielleicht noch gar nicht so erkannt, weil wir noch nicht so viele Patienten hatten, die zum Beispiel nach Crizotinib vier, fünf Jahre überlebt haben und dann in die Situation hineinkommen, dass sie die Hirnmetastasierung

erleben. Jetzt ist die Situation etwas anders. Wir sehen viel mehr Patienten, die schon zwei, drei Jahre auf den neuen Medikamenten sind, auch jetzt auf Ceritinib. Nunmehr kommt die Problematik, dass wir dann Patienten bekommen, die nur eine Hirnmetastasierung entwickeln. Das ist eine Situation, die wir – ich komme jetzt einmal historisch zurück – so ein bisschen vergleichbar vor Jahren hatten, und zwar vor 20 Jahren beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Wir hatten die Möglichkeit und konnten sehr viele Medikamente geben und Chemotherapie veranlassen, die peripher auch immer ganz gut wirkte; aber die Patienten starben kumulativ an den Hirnmetastasen. Für diejenigen, die es nicht wissen: Beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist daraufhin sogar eine prophylaktische Strahlentherapie des Kopfes, des Gehirns, als Standard eingeführt worden, erst bei früher Erkrankung und kompletter Remission, hinterher sogar bei Extensive Disease, wenn die Fernmetastasen primär sind. Es ergab sich daraus immer ein Benefit.

In eine ähnliche Situation kommen wir jetzt mit einzelnen Medikamenten beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wobei wir zuerst nicht gedacht haben, dass es Medikamente gibt, die die Blut-Hirn-Schranke durchwandern können und dann sogar einen prophylaktischen Effekt haben. Man muss aufgrund der Daten der ALUR-Studie – – Ich darf kurz darauf hinweisen, dass jetzt auf der ESMO in Madrid zur First-Line-Situation eine absolut vergleichbare Situation vorgestellt wurde, wobei das Medikament Alectinib auch einen protektiven Effekt auf die Entwicklung der Hirnmetastasierung hatte. Das ist ein Alleinstellungsmerkmal in der Therapie der Lungenkarzinome, das hohe klinische Relevanz hat.

Ich möchte hier einfach von dieser Seite Folgendes noch einmal sagen, und ich sage es auch noch einmal, weil Sie danach gefragt haben: Vor zwei, drei Jahren war die Situation noch so, dass wir dies vielleicht noch nicht so überblickt haben. Aber wir sehen es jetzt in vielen anderen Situationen und werden es vielleicht später auch noch einmal beim Osimertinib sehen, dass, je länger die Patienten leben, desto höher der Anteil derer sein wird, die eine Hirnmetastasierung bekommen und entwickeln und um die wir uns dann entsprechend kümmern müssten. Insofern hat das meines Erachtens für die Patienten eine hohe klinische Relevanz. Sie haben natürlich Recht: Die Diskussionen hier sind absolut korrekt. Es ist schwierig, das dann in Patient Reported Outcomes zu packen. Aber für denjenigen, der eine Hirnmetastasierung entwickelt, ist das das Todesurteil. Das muss man einfach so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe dazu eine Nachfrage, einfach noch einmal, um es jetzt auf den Punkt zu bringen. Wenn Sie in der Bildgebung ZNS-Filiae sehen bzw. sich welche neu entwickeln, wann würden Sie nach klinischer Erfahrung erwarten, dass diese symptomatisch werden? Können Sie dazu etwas sagen, oder gibt es auch Fälle, bei denen man in der Bildgebung etwas sieht, aber die Patienten keine Symptomatik entwickeln bzw. möglicherweise versterben, bevor es symptomatisch werden würde? Das ist die Frage in dieser Situation, die wir jetzt mit dem von Ihnen genannten doch längeren Überleben haben.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Die Frage ist sehr gut, weil es tatsächlich die Situation gibt, dass es unter der laufenden Therapie eine ganz langsame Metastasierungsentwicklung gibt. Es gibt aber auch die Entwicklung, dass die Patienten sehr schnell mit Krampfanfällen symptomatisch sind. Also, es gibt beides. Es gibt diese Smoldering Disease, manchmal zum Beispiel auch die Meningeosis, die auch ganz schwierig nachzuweisen ist. Das ist etwas, was wir jetzt auch sehen und wir früher seltener gesehen haben, allenfalls beim kleinzelligen Lungenkarzinom, dass die Tumorzellen sich praktisch im Liquor absiedeln und dort wachsen und wir die Meningeosis dann hinterher ganz schwierig nur mit MRT oder auch mit Liquorpunktion nachweisen können. Diese Smoldering Disease gibt es; aber es gibt eben auch die ganz schnell auftretenden, die aber eher seltener sind, also dann mit Krampfanfällen. Das sind die Situationen, wo es eher in der Primärdiagnostik Hirnmetastasen mit Ödembildung gibt, Situationen, in denen ein Krampfanfall auftritt und man dann feststellt, dass eine Hirnmetastasierung vorliegt.

Sie haben Recht: Es ist eher diese langsame Entwicklung, und manchmal versterben die Patienten, ohne dass man weiß, dass sie Hirnmetastasen haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meines Erachtens sind die wichtigsten Dinge angesprochen worden. Ich glaube, wir haben hier zwei Grundprobleme. Das eine ist, ob wir hier mit einer Phase-II-Studie Daten übertragen können – das haben wir schon öfter diskutiert –, und das andere ist, inwieweit es Evidenz aus anderen Studien gibt – wir diskutieren nachher über Osimertinib –, wenn so ein molekular gut charakterisiertes Patientenkollektiv vorliegt, und ob dann mit über 200 Patienten die Daten aussagekräftig sind. Formal sind sie das nicht. Deswegen braucht man, wenn das so ist, eine Vergleichsstudie.

Wir setzen in den letzten zwei, drei Jahren im Rezidiv dann nicht mehr Chemotherapie ein, weil die Nebenwirkungen deutlich höher sind. Es gibt mehr Abbrüche unter Chemotherapie. Wir haben es hier schon gesehen. Die progressionsfreien Überlebensraten sind nur noch ein bis zwei Monate. Das weiß der Kliniker, und obendrein geht er das Risiko ein, dass Hirnmetastasen auftreten. Das hat bei uns dazu geführt, dass die Chemotherapie in die Drittlinie hineingerutscht ist.

Jetzt wurde trotzdem diese ALUR-Studie gemacht. Das war formal notwendig gewesen. Auch das ist keine perfekte Studie. Es ist eine relativ kleine Studie, es sind relativ wenige Patienten im Chemotherapiearm. Eineinhalb Monate progressionsfreies Überleben zeigt aber, dass man auch nicht viel mehr machen kann und dass wir zumindest in Deutschland, meine ich, auch keine andere Studie hinkämen. Die Leute würden sich nicht mehr für eine solche Chemotherapie randomisieren lassen, wenn sie wissen, wie die Daten sind. Es sind ja die auch Ärzte, die Daten dazu lesen können.

Von meiner Seite aus im Moment Folgendes: Wir haben eine Phase-II-Studie, die meines Erachtens vernünftig gemacht ist. Darin sind ausreichend viele Patienten. Es sind nicht die 400 Patienten wie bei Osimertinib, aber immerhin 225 Patienten, mehr als das, worüber wir nachher bei Dabrafenib und Trametinib mit 36 Patienten diskutieren. Das ist schon einmal eine gut molekular substanziiell charakterisierte Patientenpopulation. Genau das, was sich auf der Phase-II-Ebene für Alectinib gezeigt hat – progressionsfreies Überleben 8,3 Monate, in der ALUR-Studie 9,6 Monate –, ist sehr vergleichbar, Remissionsraten 40 bis 50 Prozent, weit höher als bei Chemotherapie. Da passen hier Phase-II- und Phase-III-Daten gut zusammen. Die Daten hinsichtlich Patient Reported Outcomes sind ärgerlich; ich glaube, sie sind nicht gut erhoben worden. Das ist sicher auch schwierig in der Situation mit der kurzen Vergleichspopulation. Trotzdem ist dort, glaube ich, nicht alles gemacht worden, was man hätte machen können.

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

Herr Dr. Kaiser: Sie haben eben gesagt, dass das Auftreten einer Hirnmetastase ein Todesurteil sei. Ich will dieses Wort jetzt erst einmal gar nicht kommentieren. Aber in der ALUR-Studie befinden wir uns ja in folgender Situation: Etwa 70 Prozent der Patienten der ALUR-Studie haben bereits eine Hirnmetastase. Insgesamt sind etwa 30 Prozent der Patienten im Studienverlauf verstorben. Hier geht es also um folgende Fragestellung: Sie haben eben den Punkt mit einer präventiven Therapie aufgemacht, um das Entstehen von Hirnmetastasen gegebenenfalls zu verhindern. Das ist nicht die Situation, die wir jetzt hier offensichtlich in der Regel haben, in der wir uns gerade mit dieser Bewertung hier befinden.

Meine Frage ist aber angesichts dessen, dass 70 Prozent der Patienten hier Metastasen hatten, als sie in die Studie gegangen sind – das heißt, 30 Prozent hatten keine Hirnmetastasen –: Was ist denn mit den 30 Prozent der Patienten in der ALUR-Studie bezüglich der Hirnmetastasenentwicklung gewesen? Gibt es da eine Hirnmetastasenentwicklung? Möglicherweise ist dabei auch wieder die Beobachtungszeit für den Chemotherapiearm ein Problem. Aber das wäre vielleicht noch einmal eine In-formation, die wichtig wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Köhler, bitte.

Herr Dr. Köhler (Roche): Ihre Frage zielt darauf ab, ob die Patienten, die bei Studienbeginn ohne Hirnmetastasen waren, welche entwickelt haben.

(Herr Dr. Kaiser: Genau!)

– Genau. Das ist ein relativ kleines Kollektiv. Im Alectinibarm war kein Patient da, der eine Hirnmeta-stase entwickelt hat, und im Chemotherapiearm haben von neun Patienten ohne Hirnmetastasen bei Studienbeginn zwei Patienten eine solche Metastase entwickelt. Das sind also kleine Fallzahlen.

Wenn man, wie eben von Herrn Eberhardt angesprochen, noch einmal auf die First-Line-, die ALEX-Studie verweist, die jetzt auf dem ESMO-Kongress vorgestellt worden ist, so steht dort ein deutlich größeres Kollektiv an Patienten zur Verfügung. Da zeigt sich bei Patienten ohne Hirnmetastasen Baseline nach zwölf Monaten in einer kumulativen Inzidenzrate für die Entwicklung von Hirnmetastasen, dass 31 Prozent der Patienten mit Crizotinib – das war der Vergleichsarm – im Vergleich zu 4,6 Prozent bei Alectinib Hirnmetastasen entwickelt haben. Aus dieser Studie, die zwar die First Line betraf, kann man aber schon ableiten, dass ein protektiver Effekt vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Aber wir sind uns schon einig, dass das eine andere Situation ist? – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte jetzt noch einmal das Thema wechseln, hin zu den einarmigen Studien bzw. den indirekten Vergleichen. Sie sind da vom IQWiG hinsichtlich der Adjustierungsmethode, die Sie gewählt haben, dieses Propensity Score Matching, bzw. der Gewichtungsmethode, die Sie im Rahmen dieses Propensity Score Matchings gewählt haben, kritisiert worden. So, wie ich das gelesen habe, leuchtete mir jetzt erst einmal ein, dass sich daraus, wenn man mithilfe dieser Methode, einmal ganz salopp gesagt, künstlich die Fallzahl erhöht, dann ein engeres Konfidenzintervall ergibt, und dass dies, was die Aussagekraft anbetrifft, etwas problematisch ist, darin also eine Scheinaussagesicherheit steckt. Vielleicht könnten Sie uns erklären, warum Sie genau diese Methode gewählt haben. Es hätte ja andere Möglichkeiten gegeben. Warum kamen die für Sie nicht infrage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Wir wie auch Sie als Gremium ohne ALUR-Studie saßen in einer Klemme. Wir müssen ja einen Effekt beurteilen. In einer einarmigen Studie ist solch ein Effekt zwischen zwei Behandlungen natürlich nicht ableitbar. Ein naiver Vergleich – das wissen wir ja aus verschiedenen Situationen – ist zuallermeist nicht günstig. Die Propensity-Score-Methode ist methodisch diejenige, von der man sich gerade am meisten verspricht; so müssen wir es jetzt einmal formulieren. Die Regressionsmethoden, die alternativ zur Verfügung stehen, haben größere Schwächen, weil sie schlechter schätzen können.

Nun gibt es beim Propensity Score Matching verschiedene Verfahren; da haben Sie völlig Recht. Das ist eine ganze Methodenfamilie. Wir haben ein spezielles gewählt, das eigentlich das belastbarste ist. Das hat den Effekt, dass die Patientenpopulation ein wenig aufgebläht werden kann. Aber es ist die einzige Möglichkeit, die wir haben. Die große eigentliche Schwäche vom Propensity Score Matching ist, dass man für alles, was man nicht beobachtet hat, auch nicht adjustieren kann. Deswegen ist es kein RCT. Wir haben es gemacht, weil wir wussten, dass man eine schwierige Situation hat. Mit einer einarmigen Studie kann man keinen Effekt schätzen. Aber mit der Vorlage der ALUR-Studie ist das ja obsolet geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, Ergänzung dazu. Erst einmal habe ich eine Nachfrage zu Ihrem Anhang in der Stellungnahme. Da legen Sie jetzt die Daten vor, die gefehlt haben, nämlich eine tatsächliche Schätzung des Effektes, wenn Sie die Arme vergleichen, ohne dass Sie das Propensity-Score-Verfahren anwenden. Da geben Sie einen p-Wert für den Signifikanzwert

von 0,0077 mit einem Konfidenzintervall an, das aber deutlich über die eins, über 1,15 geht. Ich gehe davon aus, dass das ein Fehler ist, ein Fehldruck. Wahrscheinlich ist der p-Wert 0,077. Aber hier wird statistische Signifikanz suggeriert, die nicht vorhanden ist und die sich mit dem Konfidenzintervall ja auch in keinerlei Weise deckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also, die Zahlen habe ich nicht parat. Die liefere ich selbstverständlich nach. Ich muss noch sagen: Im Dossier haben wir bereits einen – – Wenn ich mir die Zahlen so an-gucke, haben Sie recht. Da kann etwas nicht stimmen. Sorry.

Der andere Punkt: Bereits im Dossier haben wir ein Verfahren ohne Propensity Score Matching dar-gestellt; das waren eben das nicht adjustierte und das adjustierte. Wir haben also beide schon im Dossier dargestellt.

Herr Dr. Kaiser: Zweiter Punkt. Ich will jetzt gar nicht das Propensity-Score-Verfahren als solches diskutieren, das eigentlich aus einer ganz anderen Ecke kommt, nicht aus dem Vergleich der einzel-nen Arme, sondern daher, innerhalb von epidemiologischen Untersuchungen Adjustierungen vorzu-nehmen. Insofern haben Sie eigentlich eine ganz andere Fragestellung, die Sie damit adressieren. Die entsprechende Bewertung ist ja dieser Dossierbewertung zu entnehmen und gibt es auch in vielen anderen Dossierbewertungen. Es steht auch in unseren Methoden, wie wir das für diese Fragestellung des Vergleichs von Effekten einzelner Studienarme bewerten.

Was aber jetzt aus Ihrem Anhang der Stellungnahme klar wird, ist, dass Sie den entscheidenden Fak-tor gar nicht mit berücksichtigen konnten oder nicht berücksichtigt haben, weil er offensichtlich in der Datenbank nicht vernünftig erhoben worden ist, nämlich das ECOG-Stadium. Sie geben hier an, dass bei der Flatiron-Gesundheitsdatenbank das ECOG-Stadium nicht vernünftig erhoben worden ist – das ist ja im Register häufig ein Problem – und dass Sie es deswegen nicht berücksichtigen können. Nur ist das der größte Einflussfaktor; das ist neben dem Stadium der Erkrankung der größte Einflussfaktor auf das Therapieergebnis. Damit ist doch jegliche Adjustierung völlig hinfällig. Zudem sehen Sie ja schon in den naiven Daten, dass Sie eine ganz andere Konstellation und Zusammensetzung, was den ECOG-Status angeht, zwischen Ihren einarmigen Studien und der Datenbank haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich versuche eine zweigeteilte Antwort. Ob jetzt der ECOG-Status das Wichtigste ist, das wissen wir alle nicht. Wir haben ihn nicht, um seinen Einfluss zu überprüfen. Sicher ist: Ja, in der Flatiron-Datenbank lagen die Daten nicht vor. Für alle anderen – Alter, Geschlecht, Rasse, Stadium, ZNS-Metastasierung – haben wir adjustiert. Aber für etwas, das wir nicht haben, können wir es nicht tun. Wie wichtig dieser Status ist, wissen wir, glaube ich, alle nicht. Da können wir nur spekulieren.

Und noch einmal: Wir haben dieses Verfahren nicht gewählt, um zu suggerieren, wir hätten eine randomisierte Studie, sondern weil wir gesehen haben, es gibt eine Klemme, die sich auf folgende Frage bezieht: Wie groß könnte dieser Effekt sein, wenn wir nur eine einarmige Studie haben? – Ich bin aber nicht sicher, ob das jetzt nicht ein bisschen davon wegführt, dass wir ja inzwischen eine Studie vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla, Ergänzung.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich wollte genau den letzten Punkt anmerken, dass das Propensity-Score-Matching in Abwesenheit einer randomisierten Studie als Verfahren gewählt wurde. Wir befinden uns heute in der Situation, dass eine randomisierte Studie in ihren Ergebnissen vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Aber die liegt ja nur für die Drittlinie vor. Für die Zweitlinie haben Sie ja nun keine Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich denke, in dieser speziellen Situation des (ALK)-positiven Lungenkarzinoms haben wir in den letzten zwei, zweieinhalb Jahren sehr schnelle Fluktuationen im Behandlungsstandard gesehen. Allein, wenn wir die DGHO-Leitlinien anschauen, haben wir in der 2016-er Leitlinie die platinhaltige Chemotherapie oder Ceritinib als Zweitlinienoption, während sich das dann bereits in der 2017-er, der heute aktuellen Leitlinie, in Ceritinib oder Alectinib geändert hat.

Wir können mit den klinischen Studien, vor allem mit randomisierten klinischen Studien, die normalerweise um die zwei Jahre herum rekrutieren, diese schnellen Bewegungen, die der Therapiefortschritt hier in dieser Indikation mit sich bringt, so nicht erfassen. Ich glaube, man kann das am besten über den indirekten Vergleich eingrenzen, der für die Drittlinie vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Eine Frage noch an Herrn Professor Wörmann, der sich ohnehin meldet. Ich hatte ja eingangs auch die Frage an die Fachgesellschaften gerichtet – das war jetzt gerade der Punkt –, wie der Stellenwert von Ceritinib als Standardtherapie im Vergleich zu Docetaxel und Pemetrexed eingeschätzt wird. Vielleicht können Sie das jetzt auch aufgreifen. – Herr Wörmann und dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann gleich zwei Antworten: Ceritinib ist für uns zurzeit der Standard in der Zweitlinientherapie. Wir halten es für wirksam, und es ist deutlich weniger nebenwirkungsbelastet als Chemotherapie. Deswegen hat sich das durchgesetzt.

Die Studie ALUR ist eine Zweitlinientherapiestudie, nicht aber eine Drittlinientherapiestudie. In unserer Stellungnahme haben wir schon auch die neuen Daten aus dem New England Journal aufgenommen. Dort ist Alectinib jetzt in der Erstlinientherapie getestet worden und zeigt eine deutliche Überlegenheit gegenüber Crizotinib – jetzt schon –, was das progressionsfreie Überleben angeht, und sogar einen leichten Vorteil im Gesamtüberleben. Das heißt, wir gehen davon aus, dass Alectinib wahrscheinlich die wirksamste Substanz bei einem (ALK)-positiven Lungenkarzinom ist. Das wäre der Blick für die Zukunft, für die nächsten Jahre.

Jetzt im Moment bei den vorbehandelten Patienten hätten wir es gerne verfügbar. Deshalb halten wir die Phase-II-Daten jetzt für uns schon für aussagekräftig und haben es auch schon in die Therapieempfehlungen aufgenommen. Wir gehen aber davon aus, dass es in den nächsten Jahren nach vorne rutschen wird, in die Erstlinientherapie.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich gehe noch einmal kurz auf Ihre Aussage ein. Sie haben den indirekten Vergleich dafür vorgelegt. Sie haben eine Seite in Ihrer Stellungnahme „Einzelne ausgewählte Effekte“ aus einem indirekten Vergleich vorgelegt. Sie haben keinen indirekten Vergleich mit Ceritinib vorgelegt. Also haben Sie hier keine Betrachtung der Studie, keine Ähnlichkeitsbetrachtung, keine Konsistenzbetrachtung etc. gemacht, sondern Sie haben in einer Stellungnahme zu einzelnen Endpunkten ein paar Effekte gezeigt – dies nur, damit wir hier von dem Gleichen reden. Sie haben hier nicht einen indirekten Vergleich vorgelegt, wie man ihn eigentlich vorlegen würde und wie es auch die Dossievorlagen vorsehen. – Vielleicht können Sie das erst einmal kommentieren.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das stimmt. Einen solchen vollständigen indirekten Vergleich können wir selbstverständlich nachliefern. Wir haben es nicht gemacht, weil formal Ceritinib nicht die zVT ist und wir uns nicht anmaßen wollten – Wir wollten einen Hinweis geben; aber die zugewiesene zVT ist Chemo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser. – Hat sich erledigt, okay. – Weitere Fragen oder Anmerkungen? – Das sehe ich nicht mehr.

Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, wenn Sie wünschen, kurz die letzte knappe Stunde zusammenzufassen: Was ist aus Ihrer Sicht für die Erwägungen relevant, die wir anzustellen haben? – Wer macht das? – Herr Chlistalla, bitte.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar abschließende Worte zu sagen. Wir halten fünf Punkte für sehr wichtig und für hier noch einmal erwähnenswert.

Erstens. Die ALUR-Studie ist eine wichtige Studie, weil sie einen randomisierten Vergleich zur vom G-BA festgelegten Chemotherapie als zVT ermöglicht.

Zweitens. Die Daten der ALUR-Studie zeigen einen Zusatznutzen von Alectinib in der Behandlung von Patienten mit (ALK)-positivem Lungenkarzinom, was sich aus den Ergebnissen zum PFS und zur Verträglichkeit ergibt.

Drittens. Die beobachteten hohen ZNS-Ansprechraten sind in dieser speziellen Patientenpopulation klinisch sehr relevant. Der Erstgenerations-ALK-Inhibitor Crizotinib hat zwar erstmals die Möglichkeit eröffnet, diese Metastasen systemisch zu behandeln; Ceritinib und Alectinib zeigen hier allerdings zunehmend höhere Wirksamkeit.

Viertens. Wie in der Diskussion angerissen, werden die Beobachtungen zur ZNS-Wirksamkeit von Alectinib auch durch die vor Kurzem publizierten Daten der ALEX-Studie in der Erstlinie bestätigt, worin sich im randomisierten Vergleich zu Crizotinib ein Hazard Ratio von 0,16 zur Risikoreduktion der ZNS-Progression zeigte. Aus den neu vorgelegten Daten lässt sich, insbesondere vor dem Hintergrund der hohen ZNS-Ansprechraten, ein beträchtlicher Zusatznutzen für Alectinib ableiten.

Der fünfte Punkt ist der in der Stellungnahme dargestellte indirekte Vergleich zu Ceritinib. Dieser trägt der kontinuierlichen Weiterentwicklung des Versorgungsalltags Rechnung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, auch dafür, dass Sie uns hier für die Beantwortung von Fragen zur Verfügung gestanden haben. – Wir werden das selbstverständlich jetzt zu werten und zu gewichten haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10.56 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-B-176 Alectinib

Stand: Januar 2016

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

Alectinib

zur Behandlung des ALK-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), nach einer Behandlung mit Crizotinib

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Nicht angezeigt

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

- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nintedanib : Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Nivolumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:
Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Alectinib N.N.	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Alectinib wird angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind oder die Crizotinib nicht vertragen haben.
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 (generisch)	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%).
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].

Paclitaxel L01CD01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 Alimta®	ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 Giotrif®	GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen
Ceritinib L01XE28 Zykadia®	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).
Erlotinib L01XE03 Tarceva®	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch als Monotherapie zur Erhaltungsbildung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere

	klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Gefitinib L01XE02 Iressa®	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.
Nintedanib L01XE31 Vargatef®	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2015-B-176 Alectinib

Datum: 19.01.2016

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche:	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	4
Cochrane Reviews	6
Systematische Reviews	7
Leitlinien	18
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	34
Primärstudien	34
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	35
Anhang:	37
Literatur:	43

Indikation für die Recherche:

„Alectinib wird angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind oder die Crizotinib nicht vertragen haben.“

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.12.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects,

Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 732 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 21 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2015 [10]. 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</p> <p>vom 17. Dezember 2015</p>	<p>Anwendungsgebiet: Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt: Docetaxel oder Pemetrexed</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder PEM: Ein Zusatznutzen ist <i>nicht</i> belegt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt: Best-Supportive-Care (BSC)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC: Ein Zusatznutzen ist <i>nicht</i> belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [11]. 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 – Nintedanib</p> <p>vom 18. Juni 2015</p>	<p>Anwendungsgebiet: Nintedanib (Vargatef®) wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed oder - Gefitinib oder Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) oder - Crizotinib (nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel: Hinweis für einen <u>geringen</u> Zusatznutzen</p>
<p>G-BA, 2014 [8]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatinhaltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie,</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Juni 2014 (BAnz AT 09.09.2014 B2), wie folgt zu ändern:</p> <p>I. Die Ziffer III. der Anlage VI Teil A zur Arzneimittel-Richtlinie wird unter Nr. 1 Buchstabe j „Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers“ wie folgt geändert:</p> <p>Im zweiten Absatz wird nach der Angabe „Stada Arzneimittel AG“ die Angabe „Sun Pharmaceuticals Germany GmbH“ eingefügt.</p> <p>II. Die Änderungen treten am Tag nach ihrer Veröffentlichung im</p>

<p>Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers</p>	<p>Bundesanzeiger in Kraft.</p> <p>Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.</p> <p>Eckpunkte der Entscheidung (Anmerkung: aus den <u>Tragenden Gründen zum Beschluss</u> [9]) Die Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH hat ... über die Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe Off-Label zu „Carboplatin-haltigen Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG ihrer Carboplatin-haltigen Arzneimittel zur Anwendung bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie erklärt.</p>
<p>G-BA, 2013 [7]. 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 – Crizotinib</p> <p>vom 2. Mai 2013</p>	<p>Anwendungsgebiet: Zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist: Docetaxel oder PEM zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder PEM: Anhaltspunkt für einen <i>beträchtlichen</i> Zusatznutzen.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist: BSC zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC: Ein Zusatznutzen ist <i>nicht belegt</i>.</p>
<p>GBA, 2011 [6]. Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) Abschlussbericht. Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung)</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2010 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006, S. 4466), zuletzt geändert am 18. Februar 2010 (BAnz. 2010, S. 1784), wie folgt zu ändern:</p> <p>I. In § 4 („<u>Ausgeschlossene Methoden</u>“) werden nach Nummer 3.7 folgende Nummern angefügt:</p> <p>„3.8 Protonentherapie beim operablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom</p> <p>3.9 Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV“</p> <p>II. In Anlage II „<u>Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind</u>“ wird nach Nummer 2.2 folgende Nummer 2.3 angefügt:</p> <p>„2.3 Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen</p>

	Lungenkarzinom der UICC Stadien I bis III Beschluss gültig bis 31. Dezember 2015“
--	--

Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

<p>Vale CL et al., 2015 [18].</p> <p>Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We assessed the effect of TKIs as second-line therapy and maintenance therapy after first-line chemotherapy in two systematic reviews and meta-analyses, focusing on patients without EGFR mutations.</p>									
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC irrespective of sex, age, histology, ethnicity, smoking history, or EGFR mutational status. Patients should not have received previous TKIs</p> <p>Interventionen und Komparatoren: TKI (erlotinib or gefitinib) vs. chemotherapy</p> <p>Endpunkte: PFS, OS</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>Second line: 14 (4388) Maintenance: 6 (2697)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The risk of bias of individual trials was assessed with a low risk of bias being desirable for sequence generation, allocation concealment, and completeness of outcome data reporting. Trials in the maintenance setting should have also been at low risk of bias for blinding.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: I²</p>									
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Tyrosine Kinase Inhibitor Versus Chemotherapy in the Second-Line Setting</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No trials were judged to be at high risk for any of the domains assessed - Results based on 14 remaining eligible trials (4 388 patients, 98% of total randomized) - Trials compared TKIs with either docetaxel or pemetrexed chemotherapy and were conducted between 2003 and 2012. - Randomized patients had good performance status (0-2) and median age ranged from 54.5 to 67.5 years (range, 20-88 years). - Most were men and either current or former smokers. - One trial included considerably more women (85%) and only never-smokers. - <u>Three trials randomized patients with wild type EGFR exclusively (8, 9, 37 siehe unten).</u> - Five trials evaluated EGFR mutation status using a range of methods (including DAKO EGFR Pharma DX and Eppendorf Piezo-electric microdissector). - Mutation status was not evaluated in 5 trials. - Twelve trials (3 963 patients, 90% of total) reported PFS and 14 trials (4 355 patients, 99% of total) reported OS. <p>Trial and Patient Characteristics (Based on All Randomized Patients, Trials of Second-Line Treatment):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Trial/</th> <th style="width: 25%;">TKI vs. Control</th> <th style="width: 25%;">Patients With</th> <th style="width: 25%;">EGFR</th> <th style="width: 25%;">EGFR Wild</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Trial/	TKI vs. Control	Patients With	EGFR	EGFR Wild				
Trial/	TKI vs. Control	Patients With	EGFR	EGFR Wild						

Patient n		Known EGFR Status (% of Total Randomized)	Mutation, n (% of Total With Known Status)	Type, n (% of Total With Known Status)
SIGN ^{26/} 141	Gefitinib vs. Docetaxel	NR	NR	NR
V-15-32 ^{27/} 489 (387a)	Gefitinib vs. Docetaxel	57 (12)	31 (55)	26 (45)
Herbst et al ^{28/} 79	Erlotinib vs. Docetaxel or pemetrexed with bevacizumab	30 (38)	1 (3)	29 (97)
INTEREST ^{29/} 1466 (1316a)	Gefitinib vs. Docetaxel	267 (18)	38 (14)	229 (86)
ISTANA ^{30/} 161	Gefitinib vs. Docetaxel	NR	NR	NR
Li et al ^{36/} 98	Gefitinib vs. Docetaxel	NR	NR	NR
TITAN ^{31/} 424	Erlotinib vs. Docetaxel or pemetrexed	160 (38)	11 (7)	149 (93)
HORG ^{32/} 332	Erlotinib vs. Pemetrexed	NR	NR	NR
CTONG 0806 ^{9,b/} 157	Gefitinib vs. Pemetrexed	157 (100)	Only WT patients	157 (100)
TAILOR ^{8,b/} 219	Erlotinib vs. Docetaxel	219 (100)	Only WT patients	219 (100)
KCSG-LU08-01 ^{33/} 135	Gefitinib vs. Pemetrexed	71 (53)	33 (46)	38 (54)
PROSE ^{34/} 263	Erlotinib vs. Docetaxel or pemetrexed	177 (67)	14 (8)	163 (92)
DELTA ^{35/} 301	Erlotinib vs. Docetaxel	255	51 (20)	199 (78)
Li et al ^{37,b/} 123	Erlotinib Pemetrexed	123 (100)	Only WT patients	123 (100)
Total	N=4388 (4136)	1516 (35)	179 (12)	1332 (88)

Abbreviations: ATLAS = Avastin Tarceva Lung Adenocarcinoma Study; CTONG = Chinese Thoracic Oncology Group; DELTA = Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial; EGFR = epidermal growth factor receptor; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HORG = Hellenic Oncology Research Group; IFCT-GFPC = Partenariat Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie; INFORM = Iressa in NSCLC FOR Maintenance; INTEREST = IRESSA Non-small-cell lung cancer Trial Evaluating REsponse and Survival against Taxotere; ISTANA = Iressa as Second-line Therapy in Advanced NSCLC; KCSG = Korean Cancer Study Group; non-sq ¼ Non-Squamous; PROSE = Predicting Response to Second-Line Therapy Using Erlotinib; PS = performance status; SATURN = Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC; SIGN = Second-line Indication of Gefitinib in NSCLC; SWOG = South West Oncology Group; TAILOR = Tarceva Italian Lung Optimization Trial; TITAN = Tarceva In Treatment of Advanced NSCLC; TKI = tyrosine kinase inhibitor; WT = wild type.

aProgression-free survival analyses for patient number in parentheses, but patient characteristics reported for all patients.

bOnly randomized patients with wild type EGFR.

cThree-arm trial including 464 randomized patients but only 2 arms included here.

dIncludes bevacizumab in both arms.

eTotal for progression-free survival, total for overall survival is 345.

Berücksichtigte RCTs (Reihenfolge siehe Tabelle oben):

26. Cufer T, et al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17:401-9.

27. Maruyama R, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4244-52.

28. Herbst RS, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with

chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:4743-50.

29. Douillard JY, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:744-52.

30. Lee DH, et al. Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small-cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1307-14.

36. Li H, Wang X, Hua F. Second-line treatment with gefitinib or docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer [in Chinese]. *Chin J Clin Oncol* 2010; 37: 16-8.

31. Ciuleanu T, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:300-8.

32. Karampeazis A, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 2013; 119: 2754-64.

33. Ahn MJ, et al. Randomized phase III trial of gefitinib or pemetrexed as second line treatment in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01). *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 2):s317 (abstract no O10.04).

9. Zhou Q, et al. Final results of CTONG 0806: a phase II trial comparing pemetrexed with gefitinib as second-line treatment of advanced nonsquamous NSCLC patients with wild-type EGFR. *J Thorac Oncol* 2013; 8(Suppl 2):S194 (abstract O15.07).

8. Garassino MC, et al. Erlotinib versus docetaxel as secondline treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 981-8.

34. Gregorc V, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:713-21.

35. Kawaguchi T, et al. Randomised phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2014; 32:1902-8.

37. Li N, et al. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer* 2014; 120:1379-86.

PFS

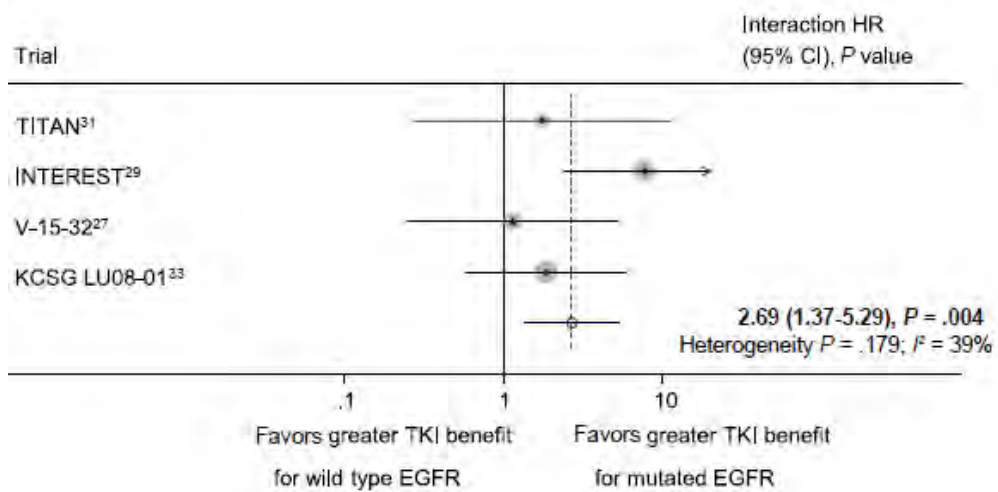
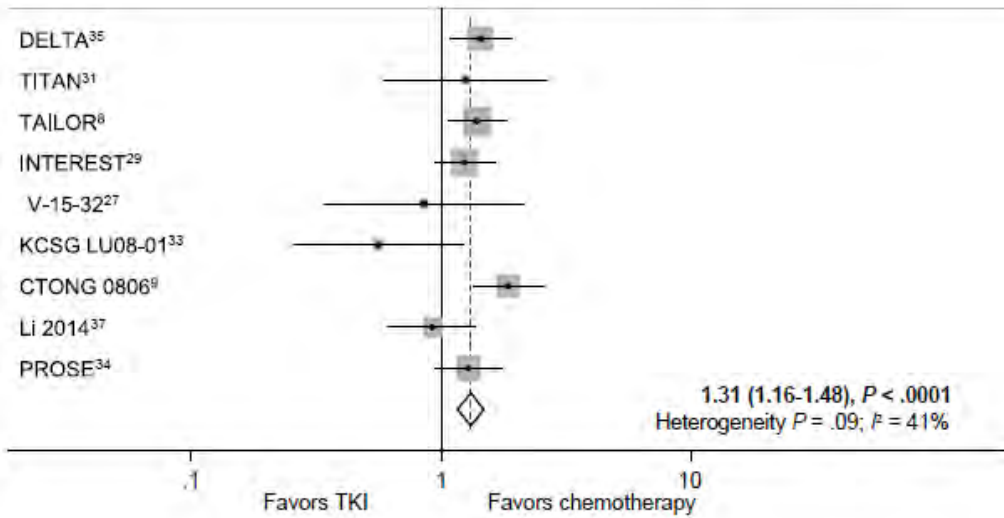


Abbildung 1: Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Versus Chemotherapy in the Second-Line Setting: Interaction Between Treatment Effect and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status for Progression-Free Survival. The Circles Represent (Fixed Effect) Meta-Analysis of the Hazard Ratios (HRs) Representing the Interaction Between the Effect of Treatment (TKI) in Wild Type EGFR Compared With Mutated EGFR; the Horizontal Lines Show the 95% CI.

	<p>Trial HR (95% CI), P value</p>  <p>DELTA³⁵ TITAN³¹ TAILOR⁸ INTEREST²⁹ V-15-32²⁷ KCSG LU08-01³³ CTONG 0806⁹ Li 2014³⁷ PROSE³⁴</p> <p style="text-align: right;">1.31 (1.16-1.48), P < .0001 Heterogeneity P = .09; I² = 41%</p> <p style="text-align: center;">.1 1 10 Favors TKI Favors chemotherapy</p> <p>Abbildung 2: TKI Versus Chemotherapy in the Second-Line Setting: Effect of Treatment in 1 302 Patients With <u>Wild Type EGFR</u> on Progression-Free Survival. Each Square Denotes the HR for That Trial With the Horizontal Lines Showing the 95% CI. The Size of the Square Is Directly Proportional to the Amount of Information Contributed by That Trial. The Diamond Gives the Pooled HR From the Fixed Effect Model; the Center of the Diamond Denotes the HR and the Extremities, the 95% CI.</p> <p>OS</p> <p>Based on the available data, there was no evidence of an interaction between the effect of TKIs on OS and EGFR mutational status (interaction HR, 1.15; 95% CI, 0.60-2.18; P = .68. This relationship appeared consistent across trials (heterogeneity P = .37; I², 4%).</p> <p>3. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There was a suggestion that benefits of TKIs on PFS decreased with increasing proportions of patients with wild type EGFR (p = 0,11). Chemotherapy should be standard second-line treatment for patients with advanced NSCLC and wild type EGFR. TKIs might be unsuitable for unselected patients. TKIs appear to benefit all patients compared with no active treatment as maintenance treatment, however, direct comparisons with chemotherapy are needed.</p> <p><i>Hinweise FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • work supported by the UK Medical Research Council, sponsors had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing; corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication • The authors have stated that they have no conflicts of interest.
<p>Xu JL et al., 2015 [20].</p> <p>Chemothera</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Whether a combination of chemotherapy and erlotinib is beneficial for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. This study aimed to summarize the currently available evidence and compare the efficacy and safety of chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating</p>

py plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis	advanced NSCLC.																																																											
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with NSCLC, keine Erhaltungstherapie</p> <p>Intervention: erlotinib plus standard chemotherapy</p> <p>Komparator: standard chemotherapy alone</p> <p>Endpunkte: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum: bis 10 / 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 / 3 599 (RCT)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, which appraised sequence generation, allocation concealment, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other biases.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: I^2 statistic</p> <p>„Publication bias“: subjective funnel plots and objective Begg’s and Egger’s tests</p>																																																											
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • nine trials finally included for this meta-analysis • five provided information on EGFR-mutation status (table 1) <p>Table 1. Summary of Characteristics of the Included Studies. Abbreviations: E: erlotinib, Carb: carboplatin, Cisp: cisplatin, Pac: paclitaxel, Gem: Gemci- tabine, Pem: Pemetrexed, NA: Not available</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>No. of patients</th> <th>Dominant ethnicity</th> <th>Female</th> <th>Age (range)</th> <th>Drug delivery</th> <th>Treatment comparison</th> <th>Non-smoker</th> <th>EGFR-mutant</th> <th>EGFR-wild-type</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Herbst, 2005</td> <td>1079</td> <td>Caucasian/934</td> <td>424</td> <td>24–84</td> <td>Continuous</td> <td>E+Carb+Pac vs. Carb+Pac+Placebo</td> <td>116</td> <td>29</td> <td>198</td> </tr> <tr> <td>Thomas, 2013</td> <td>146</td> <td>NA</td> <td>73</td> <td>69–90</td> <td>Continuous</td> <td>E+Gem vs. E vs. Gem</td> <td>240</td> <td>24</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Lee, 2013</td> <td>240</td> <td>Asian/240</td> <td>157</td> <td>NA</td> <td>Intercalated</td> <td>E+Pem vs. E vs. Pem</td> <td>219</td> <td>97</td> <td>136</td> </tr> <tr> <td>Wu, 2013</td> <td>451</td> <td>Asian/451</td> <td>179</td> <td>31–96</td> <td>Intercalated</td> <td>E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo</td> <td>219</td> <td>97</td> <td>136</td> </tr> <tr> <td>Auliac, 2014</td> <td>151</td> <td>NA</td> <td>115</td> <td>NA</td> <td>Intercalated</td> <td>E+docetaxel vs. E vs. docetaxel</td> <td>11</td> <td>NA</td> <td>98</td> </tr> </tbody> </table> <p>10. Auliac JB, et al. Randomized open-label noncomparative multicenter phase II trial of sequential erlotinib and docetaxel versus docetaxel alone in patients with non-small-cell lung cancer after failure of first-line chemotherapy: GFPC 10.02 study. Lung Cancer. 2014; 85: 415–419.</p> <p>11. Wu YL, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 777–786. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70254-7</p> <p>12. Stinchcombe TE, et al. A retrospective analysis of VeriStrat status on outcome of a randomized phase II trial of first-line therapy with gemcitabine, erlotinib, or the combination in</p>	Study	No. of patients	Dominant ethnicity	Female	Age (range)	Drug delivery	Treatment comparison	Non-smoker	EGFR-mutant	EGFR-wild-type	Herbst, 2005	1079	Caucasian/934	424	24–84	Continuous	E+Carb+Pac vs. Carb+Pac+Placebo	116	29	198	Thomas, 2013	146	NA	73	69–90	Continuous	E+Gem vs. E vs. Gem	240	24	19	Lee, 2013	240	Asian/240	157	NA	Intercalated	E+Pem vs. E vs. Pem	219	97	136	Wu, 2013	451	Asian/451	179	31–96	Intercalated	E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo	219	97	136	Auliac, 2014	151	NA	115	NA	Intercalated	E+docetaxel vs. E vs. docetaxel	11	NA
Study	No. of patients	Dominant ethnicity	Female	Age (range)	Drug delivery	Treatment comparison	Non-smoker	EGFR-mutant	EGFR-wild-type																																																			
Herbst, 2005	1079	Caucasian/934	424	24–84	Continuous	E+Carb+Pac vs. Carb+Pac+Placebo	116	29	198																																																			
Thomas, 2013	146	NA	73	69–90	Continuous	E+Gem vs. E vs. Gem	240	24	19																																																			
Lee, 2013	240	Asian/240	157	NA	Intercalated	E+Pem vs. E vs. Pem	219	97	136																																																			
Wu, 2013	451	Asian/451	179	31–96	Intercalated	E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo	219	97	136																																																			
Auliac, 2014	151	NA	115	NA	Intercalated	E+docetaxel vs. E vs. docetaxel	11	NA	98																																																			

elderly patients (age 70 years or older) with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2013; 8: 443–451.

13. Lee DH, et al. Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2013; 49: 3111–3121.

16. Herbst RS, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 5892–5899.

Risk of bias and publication bias assessment

- two did not provide details about random sequence generation [12, 16]
- one showed concealment procedures [11]
- three were open-label [10, 12, 13]
- three had independent persons who performed the outcome assessment [10, 11, 16]
- one did not show details about the blinding of outcome assessment [12]
- three conducted efficacy analysis on an intention-to-treat basis [11, 13, 16]
- one missed two cases in both arms [10]
- four did not selectively report data [10–13], while the protocol of one was not available [16], judge whether this trial selectively reported data not assessable
- No significant publication bias was detected for any of the measured outcomes by funnel plots.

PFS (Subgruppenanalyse)

- No significant difference was shown in PFS between the chemotherapy plus erlotinib group and the chemotherapy group in patients with EGFR wild-type tumors (HR = 0.87 [95% CI 0.70, 1.08], P = 0.21) (Abbildung 3).

1.1.5 EGFR-wild				
Herbst 2005	-0.2216	0.1476	58.1%	0.80 [0.60, 1.07]
WU 2013	-0.0305	0.1738	41.9%	0.97 [0.69, 1.36]
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.87 [0.70, 1.08]
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.70, df = 1 (P = 0.40); I ² = 0%				
Test for overall effect: Z = 1.26 (P = 0.21)				



Abbildung 3: Forest Plot of Subgroup Analysis for PFS.

OS (Subgruppenanalyse)

- No significant difference in OS was noted in patients with EGFR wild-type tumors (HR = 0.78 [95% CI 0.59, 1.01], P = 0.06) (Abbildung 4).

1.2.3 EGFR-wild				
Herbst 2005	-0.2432	0.1998	47.1%	0.78 [0.53, 1.16]
WU 2013	-0.2653	0.1886	52.9%	0.77 [0.53, 1.11]
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.78 [0.59, 1.01]
Heterogeneity: Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.94); I ² = 0%				
Test for overall effect: Z = 1.86 (P = 0.06)				

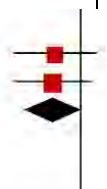


Abbildung 4: Forest Plot of Subgroup Analysis for OS.

Adverse Events

- data for grade 3 or 4 adverse events available in five studies [9–11, 15, 16]
- more incidences of grade 3 or 4 anemia (OR = 1.48 [95% CI 1.12, 1.97], P = 0.006), rash (OR = 12.34 [95% CI 5.65, 26.95], P < 0.00001), and diarrhea (OR = 4.25 [95% CI 2.16, 8.38], P < 0.0001) in the erlotinib and

	<p>chemotherapy combination treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> no difference in incidences of grade 3 or 4 neutropenia (OR = 1.02 [95% CI 0.83, 1.24]), P = 0.86), leucopenia (OR = 1.31 [95% CI 0.80, 2.14], P = 0.29), or thrombocytopenia (OR = 1.26 [95% CI 0.91, 1.74], P = 0.17) <hr/> <p>4. Fazit der Autoren Combination of chemotherapy and erlotinib is a viable treatment option for patients with NSCLC, especially for patients who never smoked and patients with EGFR mutation-positive disease. In addition, intercalated administration is an effective combinatorial strategy.</p> <p><i>Hinweise FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>study supported by Key projects of Biomedicine Department, Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (Project No11411951200), funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript</i> <i>The authors have declared that no competing interests exist.</i> <i>Ergebnisse lassen keine Aussagen für Erst- vs. Zweitlinie zu (nicht untersucht)</i> <i>Achtung: Anwendungsgebiet der First-Line-Erhaltungstherapie mit Erlotinib jetzt beschränkt auf Patienten mit Tumoren, die eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen (siehe Rote-Hand-Brief zu Erlotinib vom 14.01.2016)</i>
<p>Zhao N, et al., 2014 [21].</p> <p>Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-</p>	<p>1. Fragestellung We sought to evaluate the effectiveness of EGFR-TKI as second-line treatment in EGFR wild-type NSCLC.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: previously treated advanced NSCLC with wild-type EGFR</p> <p>Intervention: EGFR TKIs</p> <p>Komparator: chemotherapy</p> <p>Endpunkte: progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR)</p> <p>Suchzeitraum: July 31, 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6/990 (5 phase III)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: x²-based Q test; p > 0,05 indicates low heterogeneity; p ≤ 0,05 reflects high heterogeneity, if significant random-effects model used, if not significant FEM used</p> <p>„Publication bias“: tested by funnel plot</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> all studies reached Jadad score of 3

<p>analysis of randomized controlled clinical trials</p>	<p><u>PFS (EGFR-TKIs vs. chemotherapy)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HR 1,37; 95 % KI 1,20 – 1,56; p < 0,00001 – in the second-/third-line treatment of EGFR wild-type NSCLC, PFS significantly inferior in EGFR-TKI group compared with chemotherapy group • gefitinib and erlotinib significantly inferior to chemotherapy • erlotinib vs. chemotherapy: HR 1,37; 95 % KI 1,16 – 1,63, p = 0,0003 • gefitinib vs. chemotherapy: HR 1,35; 95 % KI 1,10 – 1,67, p = 0,004 • head-to-head trials: results favored chemotherapy more obviously (HR 1,53; 95 % KI 1,29 – 1,81; p < 0.00001 • subgroup trials, which had only subgroup analyses for EGFR wild-type patients: PFS not significantly different (HR 1,16; 95 % KI 0,94 – 1,43; p = 0,17) <p><u>OS and ORR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • equal results <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Chemotherapy improves PFS significantly but not OS, compared with EGFR-TKIs as a second-line treatment in advanced NSCLC with wild-type EGFR. Whether EGFR-TKIs should be used in EGFR wild-type patients should be considered carefully.</p> <p><i>Hinweise FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>study quality not further discussed</i> • <i>no evidence of publication bias</i> • <i>authors declared no potential conflicts of interest</i> • <i>work supported by Key Technologies R&D Program of Guangzhou (2011Y2-00014), Key Laboratory Program of Guangdong (2012A061400006) (Y.L. Wu)</i> • <i>Achtung: Anwendungsgebiet der First-Line-Erhaltungstherapie mit Erlotinib jetzt beschränkt auf Patienten mit Tumoren, die eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen (siehe Rote-Hand-Brief zu Erlotinib vom 14.01.2016)</i>
<p>Lee JK, et al., 2014 [12].</p> <p>Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the association between first-generation EGFR TKI vs chemotherapy and survival in advanced NSCLC patients with WT EGFR.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC with wild type (WT) EGFR</p> <p>Intervention: EGFR TKI</p> <p>Komparator: Conventional chemotherapy</p> <p>Endpunkte: primary - progression-free survival (PFS), secondary - objective response rate, overall survival</p> <p>Suchzeitraum: through December 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11/1 605 (7 studies)</p>

chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis.	on second line treatment or later) Qualitätsbewertung der Studien: risk of bias by Cochrane Collaboration's tool Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2 statistic used, I ² statistic also calculated, predefined subgroup analyses performed: line of treatment (first vs second or later), experimental drug (erlotinib vs gefitinib), ethnicity (Asiandominant vs white-dominant trials), and EGFR mutation analysis method (direct sequencing only vs more sensitive platforms; eg, fragment length analysis, amplificationrefractory mutation system, and mass spectrometric genotyping) „ Publication bias “: funnel plot method togetherwith the Egger test for asymmetry to assess the possibility of publication bias
	3. Ergebnisdarstellung <ul style="list-style-type: none"> among patients with WT EGFR tumors, chemotherapy associated with improvement of PFS, compared with TKI (HR for TKI, 1.41; 95%CI, 1.10-1.81) no statistically significant subgroup difference identified in terms of line of treatment (first-line vs. second- or later-line), experimental drug (erlotinib vs. gefitinib), dominant ethnicity, or EGFR mutation analysis method association of chemotherapy with improvement in PFS also significant in second- or later-line trials (HR, 1.34; 95%CI, 1.09-1.65) objective response rate higher with chemotherapy (92/549, 16.8%, vs 39/540, 7.2%, for TKI; relative risk for TKI, 1.11; 95%CI, 1.02-1.21) no statistically significant difference observed with respect to overall survival (HR for TKI, 1.08; 95%CI, 0.96-1.22)
	4. Fazit der Autoren: Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival. <i>Hinweise FB Med:</i> <ul style="list-style-type: none"> <i>study quality not further discussed</i> <i>Arbeit aus staatlichen Mitteln gefördert</i> <i>Interessenkonflikterklärungen offengelegt</i> <i>Achtung: Anwendungsgebiet der First-Line-Erhaltungstherapie mit Erlotinib jetzt beschränkt auf Patienten mit Tumoren, die eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen (siehe Rote-Hand-Brief zu Erlotinib vom 14.01.2016)</i>
Di et al., 2014 [5]. Effectiveness and Safety of	1. Fragestellung Meta-analysis to compare the efficacy and safety of pemetrexed and docetaxel for non-small cell lung cancer (NSCLC)
	2. Methodik Population: Patients with NSCLC Intervention/ Komparator: Pemetrexed vs. Docetaxel oder pemetrexed-based

Pemetrexed Versus Docetaxel as a Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis.

doublet vs. docetaxel-based with the same doublet

Endpunkt: overall response rate (ORR), median survival time, progression free survival (PFS), disease control rate (DCR), 1-3yr survival rate, toxicities

Suchzeitraum: systematical search of the Cochrane Library, PubMed, Embase, China Biology Medicine Database for randomized controlled trials (RCTs). We limited the languages to English and Chinese. Two reviewers independently screened articles and assessed the methodological quality of included trials, and then extracted data.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs/n = 1 414

Qualitätsbewertung der Studien: methods of the Cochrane Collaboration for assessing risk of bias

Heterogenitätsanalysen:

- Ergebnisdarstellung

Table 2. Quality of Included Trials

Included Trials	Random allocation	Allocation concealment	Blinding	Intent-to-treat analysis	Lost to follow-up
Chen et al., 2008	Yes	Not report	Not report	Not report	Yes
Hanna et al., 2004	Yes	Not report	Not report	Yes	Yes
Jose et al., 2011	Yes	Not report	Open-label	Yes	Yes
Li et al., 2012	Yes	Not report	Not report	Not report	Yes
Socinski et al., 2010	Yes	Not report	Not report	Yes	Yes
Sun et al., 2013	Yes	Not report	Open-label	Yes	Yes

All the six trials included in our study didn't report allocation concealment, and four of them didn't report blinding and two of them were open label trials, which might have resulted in an overestimation of the effect.

efficacy

- no statistically significant differences in overall response rate, survival time, progression-free survival, disease control rate, and 1-2yr survival rate (p>0.050)
- patients in the pemetrexed arms had significantly higher 3-yr survival rate (p=0.002)

grade 3 or 4 toxicity

- pemetrexed: lower rate of febrile neutropenia, neutropenia, leukocytes toxicity (p<0.001)
- no significant difference in anemia between the two arms (p=0.08)
- pemetrexed: higher rate of thrombocytopenia toxicity (p=0.03)
- pemetrexed: lower rate of diarrhea and alopecia

5. Fazit der Autoren:

Pemetrexed was almost as effective as docetaxel in patients with advanced NSCLC. At the same time, pemetrexed might increase the 3-yr survival rate. As for safety, pemetrexed led to lower rate of grade 3-4 febrile neutropenia, neutropenia, leukocytes, diarrhea and alopecia toxicity. However, it was

associated with a higher rate of grade 3-4 thrombocytopenia. ... all the samples of the included trials were too small, we are not sure about the effect which hasn't been overestimated or underestimated. Finally, the quality levels of most trials included were graded as "B", which may be at a high risk of bias. ... Hence the results of our review must be interpreted with caution.

Hinweise FB Med:

- *Theoretical support was given by Evidence Based Medical Center of Lanzhou University (The Fund Project Number: 2013-EBM-KT-02)*
- *Keine Angaben zu Finanzierung und Interessenkonflikten*
- *Ergebnisse lassen keine Aussagen zur Subgruppen mit ALK+, EGFR-Wildtypen oder Adenokarzinom zu (gesonderte Analysen fehlen)*

Leitlinien

<p>Masters GA, 2015 [13].</p> <p>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</p> <p>Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>CLINICAL QUESTION B4: What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with ALK rearrangement with progression after first-line crizotinib?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: An Update Committee of the American Society of Clinical Oncology NSCLC Expert Panel based recommendation on a systematic review of randomized controlled trials.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Update: letzte Version von 2009 – Suchzeitraum: from January 2007 to February 2014 – <i>Empfehlungen basieren auf externer Evidenz, informalem oder formalem Konsens (siehe unten), Entscheidungsprozess nicht abschließend transparent</i> – <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>systematische Recherche in PubMed, Auswahlkriterien beschrieben</i> • <i>Treffer systematisch qualitätsbewertet und Ergebnisse in Evidenztabelle dargestellt</i> • <i>Empfehlungen sind indirekt mit Literaturstellen verknüpft (Zitate im Hintergrundtext)</i> • <i>Expertenreview vor Veröffentlichung</i> • <i>Aktualisierungsbedarf regelmäßig kontrolliert</i> <p>LoE: Guide for Rating Strength of Evidence</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Rating</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High</td> <td>High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or</td> </tr> <tr> <td>Intermediate</td> <td>Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td>Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the</td> </tr> <tr> <td>Insufficient</td> <td>Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on</td> </tr> </tbody> </table> <p>GoR: Guide for Strength of Recommendations</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Rating for Strength of Recommendation</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strong</td> <td>There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling</td> </tr> </tbody> </table>	Rating	Definition	High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or	Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of	Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the	Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on	Rating for Strength of Recommendation	Definition	Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling
Rating	Definition														
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or														
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of														
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the														
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on														
Rating for Strength of Recommendation	Definition														
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling														

Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement.

Guide for Types of Recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process

3. Empfehlungen

Recommendation B4

Patients whose tumors have ALK rearrangements and who received crizotinib in the first-line setting may be offered the option of chemotherapy (after first-line recommendations for patients with NSCC [see Recommendation A2]) or ceritinib in the second-line setting.

- **chemotherapy:** type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: **strong**;
- **ceritinib:** type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: **moderate**

42. Shaw AT, et al: Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 370:1189-1197, 2014 – Phase I, n = 130, 68 % mit Crizotinib vorbehandelt

43. Kim DW, Mehra R, Tan DSW: Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK_) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial. J Clin Oncol 32:506s, 2014 (suppl 5s; abstr 8003) – updated results of Shaw, 2014; n = 255

56. Shaw AT, et al: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALKpositive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013 - offene Phase III, n = 347, one prior platinum-based regimen

102b. US Food and Drug Administration: Ceritinib.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm395386.htm> - Zulassung auf Basis einarmiger Phase I Studie (siehe oben Shaw, 2014 und Kim, 2014)

	<p>Recommendation A2</p> <p>For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 (siehe unten) and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-based combinations (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong) • Carboplatin-based combinations (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong) • Nonplatinum doublets (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: weak) <p>CLINICAL QUESTION A2: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-SCC (NSCC), negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?</p> <p>Third-Line Treatment for Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Who have not received erlotinib or gefitinib and have PS 0 to 3: erlotinib may be recommended. • Data are insufficient to recommend routine third-line cytotoxic drugs.
<p>NCCN, 2015 [14].</p> <p>Non-Small Cell Lung Cancer (Vers. 7.2015)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des NSCLC</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Update der LL von 2014.</p> <p>Literatursuche: in PubMed zwischen 06/2013 und 06/2014</p> <p>Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel.</p> <p>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div>

	<p>Empfehlungen (siehe Anhang)</p> <p>Literatur zu Crizotinib: Shaw AT, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. <i>Lancet Oncol.</i> 2011 Oct;12(11):1004-12</p> <p>Literatur zu Ceritinib: Shaw AT, et al: Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 370:1189-1197, 2014 (siehe oben Masters, et al. 2015)</p>																												
<p>Australian Government, Cancer Council Australia. 2015 [2].</p> <p>Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review und Konsensusprozess über Empfehlungen. Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p><u>LoE (nur die hier benötigten):</u></p> <p>I: A systematic review of level II studies</p> <p>II: A randomised controlled trial</p> <p><u>GoR:</u></p> <table border="1" data-bbox="387 1048 1302 1330"> <thead> <tr> <th>Grade of recommendation</th> <th>Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Body of evidence can be trusted to guide practice</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution</td> </tr> <tr> <td>PP (practice point)</td> <td>Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Empfehlung spezifiziert Therapielinie nicht</i> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <table border="1" data-bbox="379 1525 1342 2038"> <tr> <td>Evidence summary</td> <td>LoE</td> </tr> <tr> <td>Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Literatur</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2009 Sep 3;361(10):947-57</td> </tr> <tr> <td>Recommendation</td> <td>Grade</td> </tr> <tr> <td>Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Practice piont(s)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing</td> </tr> </table>	Grade of recommendation	Description	A	Body of evidence can be trusted to guide practice	B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations	C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application	D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution	PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"	Evidence summary	LoE	Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.	II	Literatur		Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2009 Sep 3;361(10):947-57		Recommendation	Grade	Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.	B	Practice piont(s)		The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing	
Grade of recommendation	Description																												
A	Body of evidence can be trusted to guide practice																												
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations																												
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application																												
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution																												
PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"																												
Evidence summary	LoE																												
Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations.	II																												
Literatur																													
Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2009 Sep 3;361(10):947-57																													
Recommendation	Grade																												
Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy.	B																												
Practice piont(s)																													
The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing																													

	for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFR TKI + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2014 [16].	<p>Fragestellung</p> <p>13/14. In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective first/second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?</p> <p>Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p>
Management of lung cancer	<p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u> systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> 2005 - 2012</p> <p><u>LoE/GoR:</u> siehe Anhang dieser Synopse</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>keine Empfehlung zur Zweitlinientherapie speziell bei negativem oder unbekanntem EGFR-Mutationsstatus</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen</p> <p><u>8.2 First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC</u></p> <p>Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control).</p> <p>220. Burdett S, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26(28):4617-25. (LoE 1++)</p> <p>Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. No particular combination of these agents in regimens with platinum has been shown to be more effective.</p> <p>221. Anderson H, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomised trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. <i>Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer</i> 2000;83(4):447-53. (LoE 1+)</p> <p>222. Ranson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2000;92(13):1074-80. (LoE 1+)</p> <p>223. Roszkowski K, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Lung Cancer</i> 2000;27(3):145-57 (LoE 1+)</p> <p>224. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Elderly Lung Cancer</i></p>

Vinorelbine Italian Study. *Oncologist* 2001;6(Suppl 1):4-7 (LoE 1+)

225. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8. (LoE 1+)

Standard treatment is in four cycles, and exceptionally six cycles. Continuing beyond four cycles may increase progression-free survival but at the expense of an increase in toxicity and worse quality of life without any significant gain in survival.

226. Goffin J, et al. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74 (LoE 1++)

227. Lima JP, et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(4):601-7. (LoE 1+)

In patients who have advanced disease and a performance status <2 at the time of diagnosis of NSCLC, first line treatment should be offered according to histology. Patients with non-squamous histology demonstrated a superior survival when treated with cisplatin and pemetrexed compared with cisplatin and gemcitabine (hazard ratio (HR) 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96, p=0.011). Patients with squamous histology do not benefit from pemetrexed/platinum combination.

228. Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3541-51. (LoE 1+)

229. Scagliotti GV, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2298-303. (LoE 1+)

In patients with adenocarcinoma, overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine (n=847; 12.6 v 10.9 months).

228. siehe oben

EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising EGFR mutations. The optimum treatment is orally delivered single agent therapy. TKIs significantly increased progression-free survival (PFS) (HR 0.45, 95% CI 0.36 to 0.58, P<0.0001) over SACT.²³⁰ In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42, 95% CI 0.27 to 0.64), p<0.0001.

230. Bria E, et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011;22(10):2277-85. (LoE 1+)

231. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46. (LoE 1++)

Randomised evidence does not support the use of sACT in combination with a TKI in any patient group.

231. siehe oben

232. Feld R, et al. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2006;1(4):367-

	<p>76. (LoE 1++)</p> <p><u>Recommendations</u></p> <p>Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly non squamous NSCLC and are EGFR mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A)</p>
<p>Wauters I, et al., 2013 [19].</p> <p>Belgian Health Care Knowledge Centre</p> <p>Small cell and non-small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Fragestellung</p> <p>3. What are the best treatment options for patients with locally advanced NSCLC (stage cIIIA-cIIIB)?</p> <p>4. What are the best treatment options for patients with metastatic and recurrent NSCLC?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence (further details: https://kce.fgov.be/content/kce-processes) • developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context (formal methodology of the ADAPTE group: www.adapte.org) • in general, and whenever necessary, included guidelines updated with more recent evidence • AGREE II instrument used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (www.agreetrust.org) • quality of systematic reviews assessed by using the Dutch Cochrane checklist (www.cochrane.nl) • critical appraisal of randomized controlled trials: Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool used • When new RCTs were found in addition to an existing meta-analysis, or in case subgroup analysis was needed for certain topics, meta-analysis was performed using Review Manager Version 5. <p>Suchzeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • searches for guidelines: 20 February 2012 (23 guidelines retained for full-text evaluation), • update searches: between April, 2012 and January, 2013 <p>LoE, GoR: GRADE</p>

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect	

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊕⊖) Very low (⊕⊕⊕⊖)

Sonstige methodische Hinweise

- *Crizotinib nur in der Zweitlinie empfohlen*
- *keine Empfehlung zur Therapie speziell nach Versagen von Crizotinib*

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

4.3.4. Molecular techniques to guide targeted treatment

EGFR, KRAS, and ALK (anaplastic lymphoma kinase) mutations are almost always mutually exclusive (i.e. mutations of only 1 of the 3 genes occur within any individual tumour).

Pathology and molecular testing

Recommendation: If no activating EGFR mutation is present, an ALK rearrangement test should be done to identify patients potentially eligible for crizotinib treatment.

Literatur:

46. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2013.

5.3. TREATMENT OF METASTATIC (STAGE CIV) AND RECURRENT NSCLC

5.3.3. Second and third line chemotherapy

Conclusions:

There is preliminary evidence from 1 phase III trial that crizotinib as second line treatment improves progression free survival but not overall survival in

	<p>ALK-mutation positive NSCLC.</p> <p>Second line chemotherapy has a statistically significant effect on overall survival in patients with advanced NSCLC and an adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.</p> <p>Docetaxel or pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) are acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy as there is no evidence that one is superior to another. Erlotinib and gefitinib only have a proven effect in EGFR mutation positive NSCLC.</p> <p>Combination second line therapies have a marginal effect on progression free survival compared to monotherapy but no proven effect on overall survival.</p> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy. (SoE: strong / LoE: moderate) • Crizotinib is recommended as second-line therapy in ALK mutation-positive patients. (strength of recommendation: strong, LoE low) • The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. (SoE: weak / LoE: very low) <p>4. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Oncol Pract.</i> 2012;8(1):63-6.</p> <p>7. Landelijke werkgroep longtumoren IKNL. Niet-kleincellig longcarcinoom - Landelijke richtlijn, Versie 2.0. In. 2.0 ed; 2011.</p> <p>125. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology.</i> 2012;69(1):99-106.</p> <p>126. Qi W-X, Tang L-N, He A-N, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2012;138(5):745-51.</p> <p>127. Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Oncol.</i> 2011;50(4):582-8.</p> <p>128. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2012;13(3):300-8.</p> <p>129. Kawaguchi, et al. 2014 (DELTA)</p> <p>130. Garassino MC, et al. 2013 (TAILOR)</p> <p>131. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. <i>Cancer.</i> 2013.</p> <p>132. Semlitsch. Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 2013. Horizon Scanning in Oncology.</p>
<p>Alberta Provincial</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC?</p>

<p>Thoracic Tumour Team. 2013 [1].</p> <p>Non-small cell lung cancer stage IV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Methodik <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u> systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> bis 2013</p> <p><u>LoE/GoR:</u> no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Crizotinib nur in der Zweitlinie empfohlen</i> • <i>keine Empfehlung zur Therapie speziell nach Versagen von Crizotinib</i> • <i>Empfehlung 8. schließt „non-squamous“ nicht ein</i> • <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i> • <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i> • <i>no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline</i> • <i>authors have not been remunerated for their contributions</i> <p><i>Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.</i></p>
	<p>2. Freitext/Empfehlungen</p> <p><u>Recommendations</u></p> <p>...</p> <p>8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.</p> <p>9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta.</p> <p>...</p> <p><u>Discussion and literature</u></p> <p>Second-line chemotherapy</p> <p>The Alberta Provincial Thoracic Tumour Team recommends therapy with single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single-agent PEM for patients with adenocarcinoma tumour</p>

histology in the second-line treatment of advanced NSCLC (recommendation #8). All three agents have been reported to produce similar rates of response and overall survival, therefore the choice of which agent to use will depend on the patient's tumour histology, comorbidities, toxicity from previous treatments, risk for neutropenia, smoking history, and patient convenience and preference.

85. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 1:28-36.

86. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. May 2000;18(10):2095-2103.

87. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. Jun 2000;18(12):2354-2362.

88. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. Feb 2004;43(2):183-194.

89. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer*. Dec 13 2004;91(12):1996-2004.

90. Camps C, Massuti B, Jimenez A, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol*. Mar 2006;17(3):467-472.

91. Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest*. Apr 2006;129(4):1031-1038.

92. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol*. Nov 20 2005;23(33):8389-8395.

93. Gervais R, Ducolone A, Breton JL, et al. Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. Jan 2005;16(1):90-96.

94. Lai CL, Tsai CM, Chiu CH, et al. Phase II randomized trial of tri-weekly versus days 1 and 8 weekly docetaxel as a second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. Dec 2005;35(12):700-706.

95. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Apr 10 2007;25(11):1377-1382.

96. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. May 1 2004;22(9):1589-1597.

97. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. Mar 2009;14(3):253-263.

98. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Sep 20 2006;24(27):4405-4411.

99. Vansteenkiste J, Solomon B, Boyer M, et al. Everolimus in combination with pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy: a phase I study using a novel, adaptive Bayesian dose-escalation model. *J Thorac Oncol*. Dec

2011;6(12):2120-2129.

100. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Jul 14 2005;353(2):123-132.

101. Florescu M, Hasan B, Seymour L, Ding K, Shepherd FA. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *J Thorac Oncol.* Jun 2008;3(6):590-598.

102. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. . In: *Oncol JT*, ed. Vol 52010.

103. LeCaer H, Greillier L, Corre R, et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). *Lung Cancer.* Jul 2012;77(1):97-103.

104. Parikh PM, Vaid A, Advani SH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of single-agent oral talactoferrin in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that progressed after chemotherapy. *J Clin Oncol.* Nov 1 2011;29(31):4129-4136.

105. Azzoli CG, Patel JD, Krug LM, et al. Pralatrexate with vitamin supplementation in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer: safety and efficacy in a phase 1 trial. *J Thorac Oncol.* Nov 2011;6(11):1915-1922.

Treatments for ALK-Positive Rearrangements

EML4-ALK fusion gene is present in approximately two to seven percent of such tumours, and is mutually exclusive with K-Ras and EGFR mutations.

112. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* Aug 2 2007;448(7153):561-566.

ALK translocations have been noted in never-smokers, patients with adenocarcinoma and younger patients.

113. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2012.

Patients with ALK translocations appear to be less sensitive to EGFR inhibitors and standard CT than those without.

114. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr 2011;61(2):91-112.

In a recent phase I study, Kwak and colleagues reported a response rate of 57 percent and a stable disease rate of 33 percent in 82 patients with advanced NSCLC who were treated with second-, third-, or fourth-line crizotinib.

115. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Oct 28 2010;363(18):1693-1703.

Lee et al conducted a retrospective analysis of 1 166 patients to investigate outcome rates of patients with advanced NSCLC who were managed in the pre-ALK inhibitor era. OS rates were compared across three groups: patients who were ALK-positive, patients who were EGFR-positive and patients who were ALK and EGFR wild types. The median OS rates in these groups were 12.2 months, 29.6 months and 19.3 months, respectively. Median PFS rates were similar in all groups although PFS rates for patients who received EGFR

	<p>TKIs was shorter in ALK-positive patients compared to other groups.</p> <p>116. Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer</i>. Jul 15 2012;118(14):3579-3586.</p> <p>In the pre ALK-inhibitor era, therefore, ALK-positive patients experienced shorter survival on par with wild type patients. In addition, ALK-positive patients were more resistant to EGFR TKI treatment than wild type patients.</p> <p>Recently, a phase II clinical trial by Kim et al (see above) and a phase III clinical trial by Shaw et al. investigated the efficacy and safety of crizotinib; building off the results from an earlier phase I, single-arm clinical trial by Camidge et al. In the study by Kim et al, published as an abstract at the ASCO 2012 conference, patients with ALK-positive NSCLC were given 250mg BID crizotinib in three-week cycles. An ORR of 53% and 12-week DCR of 85% was observed with a median PFS of 8.5 months. Significant improvements in post-treatment pain, cough, and global QoL were reported. In the phase III clinical trial conducted by Shaw et al, also published as an abstract, this time at the ESMO 2012 conference, crizotinib was compared to standard CT for advanced NSCLC. Like before, 250mg BID crizotinib was administered to 173 patients with another 174 patients receiving either 500mg/m² PEM (57%) or 75mg/m² docetaxel (41%). Crizotinib prolonged PFS to median of 7.7 months from 3 months for those treated with standard CT (HR 0.49, CI 0.37-0.64, p<0.0001). The ORR was significantly higher in those treated with crizotinib (65% vs. 20%; p<0.0001). The OS data were still not mature. As there was significant crossover from the standard CT group to the crizotinib group it is possible that OS results may not significantly differ. That said, however, the authors believe crizotinib should be the new standard of care for individuals with ALK-positive advanced NSCLC.</p> <p>117. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology 2012.</p> <p>118. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. <i>Lancet Oncol</i>. Oct 2012;13(10):1011-1019.</p> <p>As a result of these, and other promising results, the US FDA have approved crizotinib for patients with ALK-positive advanced or metastatic NSCLC.</p> <p>119. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. <i>Lung Cancer</i>. 2012;75(1):66-72.</p> <p>The results of these early trials are promising, and, along with other clinical trials currently underway, may strengthen support for the role of prospective genotyping in the selection of therapy for patients with advanced NSCLC. Indeed, guidelines from the National Comprehensive Cancer Network and the European Society for Medical Oncology now recommend ALK gene rearrangement testing to better treat those patients with advanced NSCLC who are ALK-positive.</p>
Brodowicz T,	1. Fragestellung

<p>et al. 2012 [3].</p> <p>Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)</p>	<p>It is the aim of the present consensus to summarize minimal quality-oriented requirements for individual patients with NSCLC in its various stages based upon levels of evidence in the light of a rapidly expanding array of individual therapeutic options.</p>
<p>Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer</p>	<p>2. Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u> evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search</p> <p><u>Suchzeitraum:</u> until December 2009</p> <p><u>LoE/GoR:</u> Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i> • <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i> • <i>14 author disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest</i>
	<p>3. Freitext/Empfehlungen</p> <p><u>second-line systemic therapy</u></p> <p>1 The data from RCTs on second-line therapy are sufficient to recommend either a cytotoxic agent (docetaxel for squamous NSCLC [II,B] or PEM for non squamous NSCLC [II,B]) or the EGFR TKI erlotinib [I,B].</p> <p>2 An EGFR TKI should be strongly considered in patients with EGFR-activating mutations in their tumors who have not received it as first-line treatment [II,B]. Sequencing of chemotherapy after EGFR TKIs has not been defined and remains an important open issue.</p> <p>38. Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced nonsmall cell lung cancer: a systematic review. <i>Lung Cancer</i> 2006;51(2): 159–172.</p> <p>39. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2007; 18(3): 453–460.</p> <p>40. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(10): 2095–2103.</p> <p>41. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(12): 2354–2362.</p> <p>42. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2004; 22(9): 1589–1597.</p> <p>43. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. <i>Lancet</i> 2008;372(9652): 1809–1818.</p> <p>44. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2005; 353(2): 123–132.</p> <p>45. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). <i>Lancet</i> 2005;</p>

	<p>366(9496): 1527–1537.</p> <p>46. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol 2008; 26(26): 4268–4275.</p> <p>47. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. J Clin Oncol 2003; 21(20): 3798–3807.</p> <p><u>targeted treatment options</u></p> <p>...</p> <p>3 Patients with EML4-ALK fusion tumors benefit from specific targeted therapy against EML4-ALK fusion. The role of routinely carried out EML4-ALK fusion testing for clinical practice is awaiting the results from ongoing clinical trials.</p> <p>EML4-ALK fusion: The fusion gene EML4-Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) was first reported in NSCLC only a few years ago.</p> <p>53. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; 448(7153): 561–566.</p> <p>A clinical dose-escalation phase I study with an oral MET and ALK inhibitor PF-02341066 showed for NSCLC patients with tumors harboring an activating ALK gene fusion an objective RR of 64% and a disease control rate of 90%.</p> <p>54. Bang Y, KE, Shaw AT, Kwak EL. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2010; 28: 3.</p> <p>Although the ALK fusion either with EML4 or with other fusion partners is relatively infrequent in NSCLC (4%–5%), there still is a substantial number of patients who might have a significant clinical benefit from this well-tolerated therapy.</p> <p>55. Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 2010; 363(18): 1734–1739.</p>
<p>de Marinis F et al., 2011 [4].</p> <p>Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT)</p> <p>Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Chemotherapy or EGFR Inhibitors for second-line treatment?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess, up-to-date, clinical practice guidelines, subsequently updated for this manuscript on December 2010</p> <p>Suchzeitraum: 2004 bis 2009</p> <p>LoE, GoR (siehe Anhang)</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <p>– <i>Methodische Schritte entsprechen Agency for Healthcare Policy Research (AHCPR) System US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.</i></p> <hr/> <p>3. Empfehlungen</p> <p>3.8. Question 8. Chemotherapy or EGFR Inhibitors for second-line treatment?</p>

<p>(AIOT) clinical practice guidelines.</p>	<p>...</p> <p>Overall, there are no definitive data to recommend an EGFR tyrosine kinase Inhibitor or chemotherapy as second-line treatment in NSCLC patients with EGFR mutation negative or unknown status.</p> <p>Erlotinib is currently the only drug approved for use in clinical practice as third-line treatment. There are no available trials designed to define the efficacy of third-line chemotherapy in advanced NSCLC.</p> <p><i>3.8.1. Recommendations</i></p> <ul style="list-style-type: none"> In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. (LoE IB, GoR A) <p>60. Shepherd FA, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:2085-103.</p> <p>61. Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:2354-62.</p> <p>68. Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2004;22:1589-97.</p> <p>78. Shepherd FA, Rodrigues Perelra J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2005;353:123-32.</p> <p>79. Tsao MS, et al. Erlotinib in lung cancer: molecular and clinical predictors of outcome. <i>N Engl J Med</i> 2005;353:133-44.</p> <p>80. Zhu CQ, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26:4268-75.</p> <p>81. Thatcher N, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). <i>Lancet</i> 2005;366:1527-37.</p> <p>82. Shepherd FA, et al. Comparison of gefitinib and docetaxel in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): meta-analysis from four clinical trials. <i>J Clin Oncol</i> 2009;27(15):4095 (abstr 8011).</p> <p>83. Kim FS, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (JINTEREST): a randomised phase III trial. <i>Lancet</i> 2008;372:1809-18.</p> <p>84. Lee D, et al. A randomized open-label study of gefitinib versus docetaxel in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have previously received platinum-based chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26:430s (abstr 8025).</p> <p>85. Cufer T, et al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (Stage III or IV) non-small-cell lung cancer. <i>Anticancer Drugs</i> 2006; 17:401-9.</p> <p>86. Maruyama R, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26:4244-52.</p> <p>87. Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK, Karampeazis A, Pallas AG, Christophyllakis C, et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(15S):543s (abstr 7519).</p> <p>88. Ciuleanu T, Stelma kh L, Cice nass, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. In: Presented at Chicago Thoracic Multidisciplinary Symposium. 2010 (abstr LBOA5).</p>
---	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Semlitsch T et al. 2013 [17]. Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft</p>	<p>Current treatment</p> <p>As second line therapy the following treatments are recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • single agent chemotherapy (docetaxel or PEM) • targeted agent therapy (e.g. erlotinib) • a platinum based combination therapy for patients with EGFR mutation and progressive disease after tyrosine kinase inhibitor treatment (e.g. erlotinib) <p>For ALK-positive NSCLC patients the targeted agent crizotinib is the currently recommended treatment option as first or second line therapy. Chemotherapy is an appropriate option for these patients with disease progression on crizotinib. As patients with the ALK fusion oncogene do not appear to respond to EGFR tyrosine kinase inhibitors, erlotinib therapy is not recommended.</p>
<p>NICE technology appraisal guidance, 2013 [15].</p> <p>Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene</p>	<p>1 Guidance</p> <p>1.1 Crizotinib is not recommended within its marketing authorisation, that is, for treating adults with previously treated anaplastic-lymphoma-kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer.</p> <p>1.2 People currently receiving crizotinib that is not recommended according to 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</p>

Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde keine Suche nach Primärstudien durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 12.10.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
4	advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw
5	#2 and #3 and #4
6	nsclc*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2010 to 2015

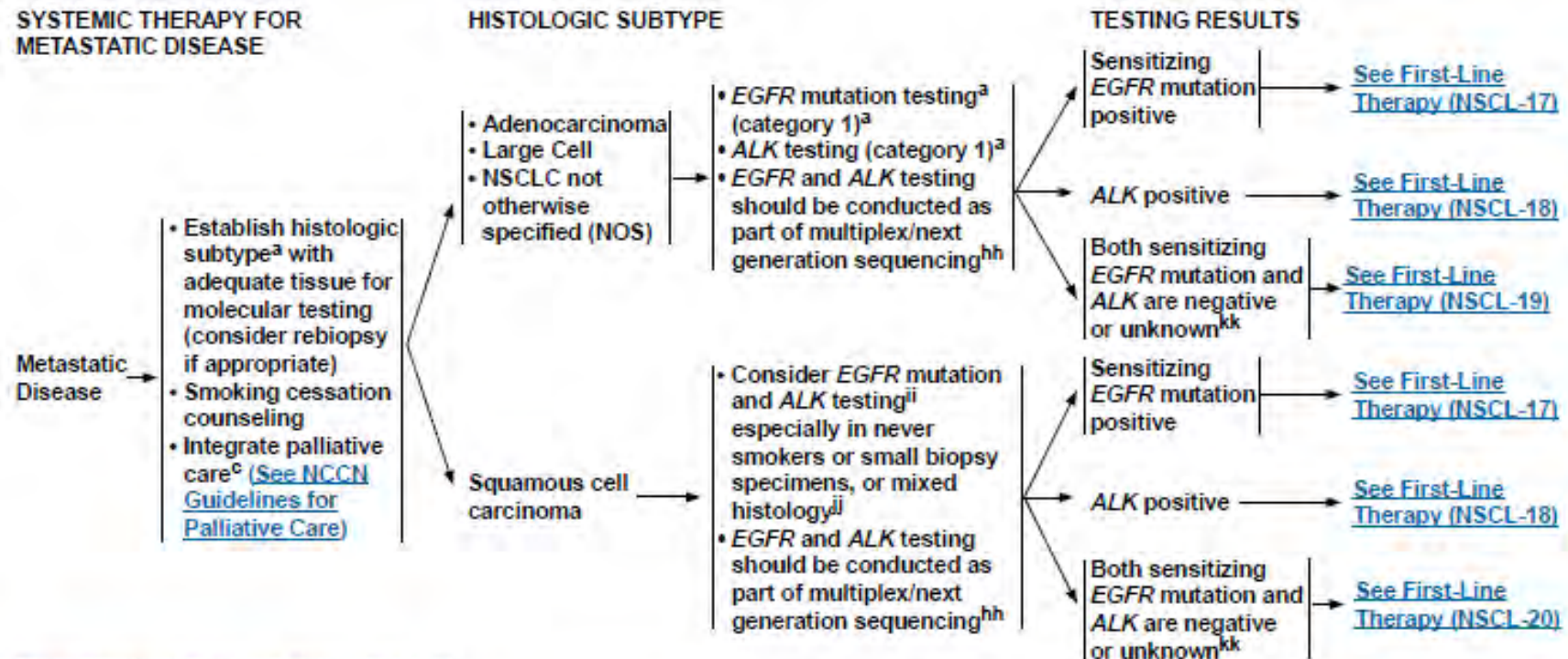
SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]
7	#5 AND #6
8	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
9	#7 AND #8
10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
11	(#9) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
12	#10 OR #11
13	(#12) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage	Treffer
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]	35111
2	(((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]	40784
3	((((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])	2404402
4	#2 AND #3	40469
5	#1 OR #4	48942
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp])	237
7	(#6) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])	85

Anhang:



^aSee [Principles of Pathologic Review \(NSCL-A\)](#).

^cTemel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.

^{hh}The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly endorses broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. See [Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations \(NSCL-H\)](#).

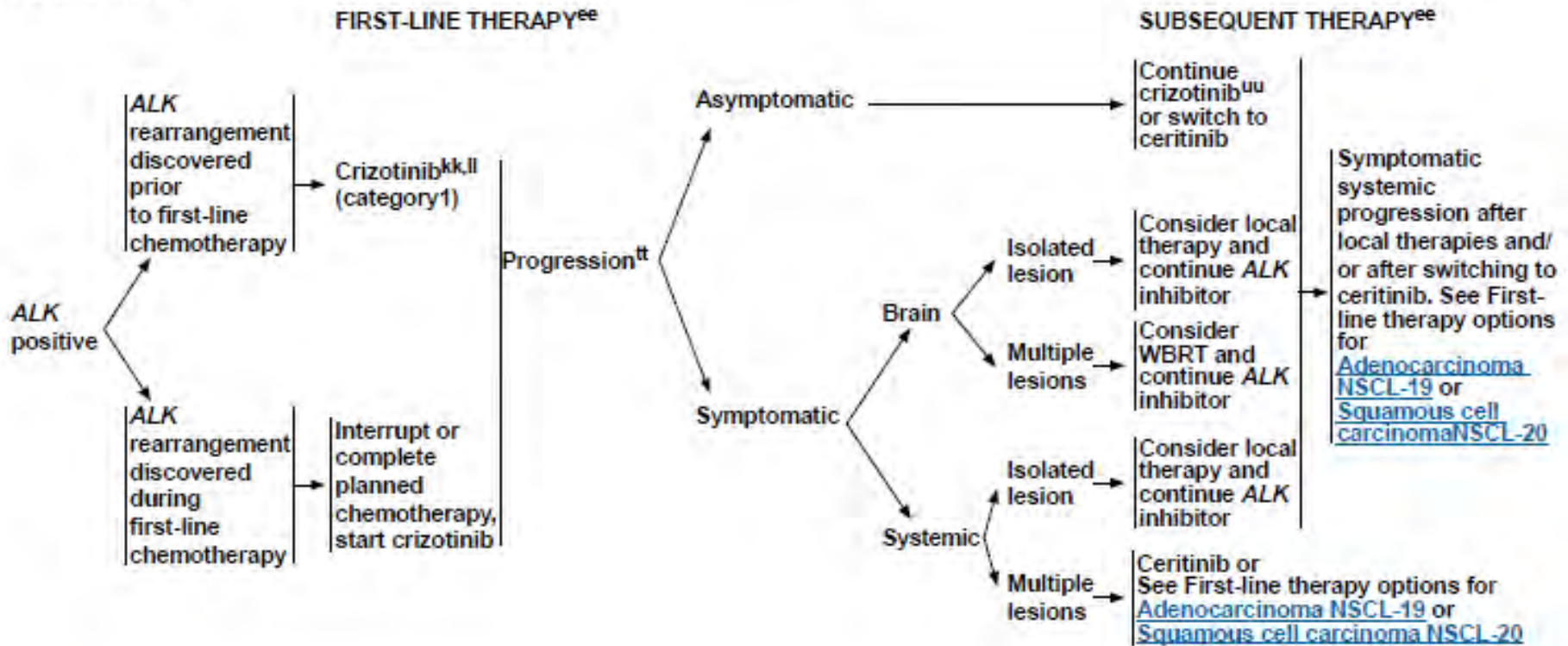
ⁱⁱIn patients with squamous cell carcinoma, the observed incidence of EGFR mutations is 2.7% with a confidence that the true incidence of mutations is less than 3.6%. This frequency of EGFR mutations does not justify routine testing of all tumor specimens. Forbes SA, Bharma G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;chapter 10:unit 10.11.

^{ij}Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2535-2540.

^{kk}Consider ROS1 testing; if positive, may treat with crizotinib. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1983-1971.

Abbildung 5: aus NCCN, 2015

ALK POSITIVE^a



^aSee Principles of Pathologic Review (NSCL-A).

^{ee}See Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-F).

^{kk}Consider ROS1 testing; if positive, may treat with crizotinib. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971.

^{ll}For performance status 0-4.

^{tt}Patients who are intolerant to crizotinib may be switched to ceritinib.

^{uu}For rapid radiologic progression or threatened organ function, alternate therapy should be instituted.

Abbildung 6: aus NCCN, 2015 (NSCL-18)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (1 OF 3)

ADVANCED DISEASE:

- The drug regimen with the highest likelihood of benefit with toxicity deemed acceptable to both the physician and the patient should be given as initial therapy for advanced lung cancer.
- Stage, weight loss, performance status, and gender predict survival.
- Platinum-based chemotherapy prolongs survival, improves symptom control, and yields superior quality of life compared to best supportive care.
- Histology of NSCLC is important in the selection of systemic therapy.
- New agent/platinum combinations have generated a plateau in overall response rate ($\approx 25\%$ – 35%), time to progression (4–6 mo), median survival (8–10 mo), 1-year survival rate (30%–40%), and 2-year survival rate (10%–15%) in fit patients.
- Unfit patients of any age (performance status 3–4) do not benefit from cytotoxic treatment, except erlotinib for *EGFR* mutation-positive patients.

First-line Therapy

- Bevacizumab + chemotherapy or chemotherapy alone is indicated in PS 0-1 patients with advanced or recurrent NSCLC. Bevacizumab should be given until disease progression.
- Erlotinib is recommended as a first-line therapy in patients with sensitizing *EGFR* mutations and should not be given as first-line therapy to patients negative for these *EGFR* mutations or with unknown *EGFR* status.
- Afatinib is indicated for patients with sensitizing *EGFR* mutations.
- Crizotinib is indicated for patients with *ALK* rearrangements.
- There is superior efficacy and reduced toxicity for cisplatin/pemetrexed in patients with nonsquamous histology, in comparison to cisplatin/gemcitabine.
- There is superior efficacy for cisplatin/gemcitabine in patients with squamous histology, in comparison to cisplatin/pemetrexed.
- Two drug regimens are preferred; a third cytotoxic drug increases response rate but not survival. Single-agent therapy may be appropriate in select patients.
- Cisplatin or carboplatin have been proven effective in combination with any of the following agents: paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, etoposide, vinblastine, vinorelbine, pemetrexed, or albumin-bound paclitaxel.
- New agent/non-platinum combinations are reasonable alternatives if available data show activity and tolerable toxicity (eg, gemcitabine/docetaxel, gemcitabine/vinorelbine).
- Response assessment after 1-2 cycles, then every 2-4 cycles.

Abbildung 7: aus NCCN, 2015 (NSCL-F)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 OF 3)

Maintenance Therapy

Continuation maintenance refers to the use of at least one of the agents given in first line, beyond 4–6 cycles, in the absence of disease progression. Switch maintenance refers to the initiation of a different agent, not included as part of the first-line regimen, in the absence of disease progression, after 4–6 cycles of initial therapy.

- Continuation Maintenance: Bevacizumab given in combination with chemotherapy should be continued until evidence of disease progression or unacceptable toxicity, as per the design of the clinical trials supporting their use.
 - › Continuation of bevacizumab after 4–6 cycles of platinum-doublet chemotherapy and bevacizumab (category 1).
 - › Continuation of pemetrexed after 4–6 cycles of cisplatin and pemetrexed chemotherapy, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma (category 1).
 - › Continuation of bevacizumab + pemetrexed after 4 to 6 cycles of bevacizumab, pemetrexed, cisplatin/carboplatin, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma.
 - › Continuation of gemcitabine after 4–6 cycles of platinum-doublet chemotherapy (category 2B).
- Switch Maintenance: Two studies have shown a benefit in progression-free and overall survival with the initiation of pemetrexed or erlotinib after first-line chemotherapy, in patients without disease progression after 4–6 cycles of therapy.
 - › Initiation of pemetrexed after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma (category 2B).
 - › Initiation of erlotinib after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy (category 2B).
 - › Initiation of docetaxel after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma (category 2B).
- Close surveillance of patients without therapy is a reasonable alternative to maintenance.

Subsequent Therapy

- In patients who have experienced disease progression either during or after first-line therapy, the following are established second-line agents.
 - › Nivolumab improves survival when compared with docetaxel.
 - › Docetaxel is superior to vinorelbine or ifosfamide.
 - › Pemetrexed is considered equivalent to docetaxel with less toxicity in patients with adenocarcinoma and large cell carcinoma.
 - › Ramucirumab + docetaxel improves survival when compared to docetaxel alone.
 - › Erlotinib is superior to best supportive care.
 - › Afatinib is indicated for patients with sensitizing *EGFR* mutations.
 - › Ceritinib is indicated for patients with *ALK* rearrangements who have disease progression on or are intolerant to crizotinib.

Continuation After Disease Progression

- With the exception of targeted agents (erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib, ceritinib) in patients with *EGFR*-sensitizing mutations or *ALK* rearrangements who have experienced objective regressions with targeted therapy, no agent should be continued after disease progression has been documented except in selected situations. (refer to discussion section)

Abbildung 8: aus NCCN, 2015 (NSCL-F)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 OF 3)

Agents listed below are used in the treatment of patients with NSCLC. Most are used in combination, while others are used as monotherapy (eg, maintenance or second-line/subsequent therapy).

- Cisplatin¹⁻⁹
- Carboplatin^{4,6-11}
- Paclitaxel^{1,4,6,8-11}
- Docetaxel^{5,7,8,12,13}
- Vinorelbine^{7,9,10}
- Gemcitabine^{3,5,6,8,9,13}
- Etoposide⁴
- Irinotecan⁹
- Vinblastine
- Mitomycin
- Ifosfamide¹²
- Pemetrexed^{14,15}
- Erlotinib¹⁶
- Bevacizumab¹⁷
- Albumin-bound paclitaxel¹⁸⁻²⁰ †
- Crizotinib²¹
- Afatinib²²
- Ceritinib²³
- Ramucirumab²⁴
- Nivolumab^{25,26}

¹ Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-631.

² Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.

³ Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine–cisplatin versus etoposide–cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.

⁴ Belani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin–etoposide to carboplatin–paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1069-1075.

⁵ Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.

⁶ Smit EF, van Meerbeek JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group–EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909-3917.

⁷ Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3016-3024.

⁸ Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.

⁹ Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323.

¹⁰ Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.

¹¹ Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:468-473.

¹² Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.

¹³ Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine–docetaxel versus cisplatin–vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16:602-610.

¹⁴ Hanna NH, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.

¹⁵ Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551.

¹⁶ Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.

¹⁷ Sandler AB, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.

¹⁸ Green M, Manikhas G, Orlov S, et al. Abraxane®, a novel Cremophor®-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1263-1268.

¹⁹ Rizvi N, Riely G, Azzoli C, et al. Phase III Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.

²⁰ Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.

²¹ Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004-1012.

²² Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-3334.

²³ Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-1197.

²⁴ Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-673.

²⁵ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 31. [Epub ahead of print]

²⁶ Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl): Abstract LBA109.

† Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

Abbildung 9: aus NCCN, 2015 (NSCL-F)

Table 1
Level of evidence and strength of recommendation.

Level of evidence		Strength of recommendation
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial	
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study	
III	Evidence from observational studies	
IV	Evidence from expert committee reports or experts	C

Abbildung 10: aus de Marinis F et al., 2011

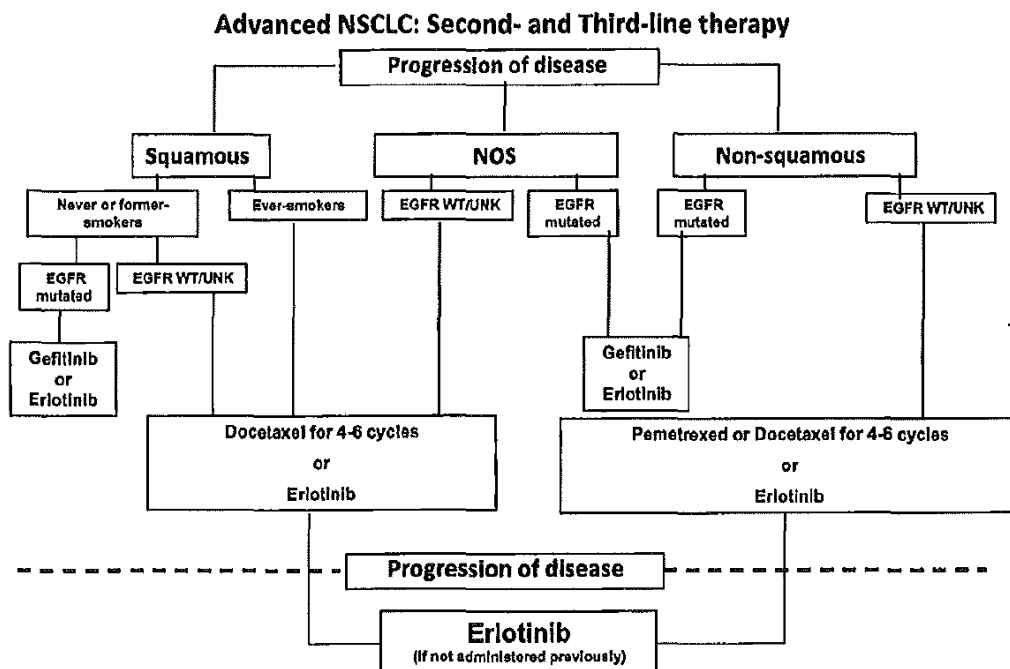


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

Abbildung 11: aus de Marinis F et al., 2011.

Literatur:

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS) 2013; (Clinical practice guideline; no. LU-004). <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>, Zugriff am 07.01.2016.
2. **Australian Government, Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. Stand: April 2015. Sydney (AUS): Cancer Council Australia 2015; http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes, Zugriff am 07.01.2016.
3. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulas V, Gridelli C, Hirsch FR, Jassem J, Kosmidis P, Krzakowski M, Manegold C, Pujol JL, Stahel R, Thatcher N, Vansteenkiste J, Minichsdorfer C, Zochbauer-Muller S, Pirker R, Zielinski CC.** Third ECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1223-9.
4. **de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73 (1): 1-10.
5. **Di BS, Wei KP, Tian JH, Xiao XJ, Li Y, Zhang XH, Yu Q, Yang KH, Ge L, Huang WH, Zhang FW.** Effectiveness and safety of pemetrexed versus docetaxel as a treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (8): 3419-24.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Abschlussbericht. Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung) vom 13. Januar 2011. Berlin (GER): G-BA 2011; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1527/2010-10-21_RL-KH_QS-Ma%C3%9Fnahmen_Protonen_NSCLC_ZD.pdf, Zugriff am 07.01.2016.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, vom 2. Mai 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf, Zugriff am 07.01.2016.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use, Teil A, Ziffer III: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers, vom 17. Juli 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2035/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_BAnz.pdf, Zugriff am 07.01.2016.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers, Juli 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2035/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_BAnz.pdf

[ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_TrG.pdf), Zugriff am 12.10.2015.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib. Berlin (GER): G-BA 2015; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2414/2015-12-17_AM-RL-XII_Ceritinib_2015-07-01-D-171.pdf, Zugriff am 07.01.2016.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib. Berlin (GER): G-BA 2015; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf, Zugriff am 12.10.2015.
12. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, Lee SH, Heo DS**. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311 (14): 1430-7.
13. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH**. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;
14. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Non-Small Cell Lung Cancer (Vers. 7.2015). Fort Washington (USA): NCCN 2015; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, Zugriff am 07.01.2016.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Crizotinib for previously treated non- small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene (TA296). London (UK): NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta296>, Zugriff am 07.01.2016.
16. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (UK): SIGN 2014; (SIGN Publication No. 137). <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>, Zugriff am 07.01.2016.
17. **Semlitsch T, Jeitler K**. Crizotinib (Xalkori) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013; http://eprints.hta.lbg.ac.at/993/1/DSD_HSO_Nr.35_Revised.pdf, Zugriff am 07.01.2016.
18. **Vale CL, Burdett S, Fisher DJ, Navani N, Parmar MK, Copas AJ, Tierney JF**. Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Clin Lung Cancer* 2015; 16 (3): 173-82.
19. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, Wever W, Lievens Y, Pauwels P, Stroobants S, Houtte P, Meerbeeck J, Schil P, Weynand B, Grève J**. Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre 2013; (KCE Reports 206). https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf, Zugriff am 07.01.2016.

20. **Xu JL, Jin B, Ren ZH, Lou YQ, Zhou ZR, Yang QZ, Han BH.** Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0131278.
21. **Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL.** Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 85 (1): 66-73.