

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Alectinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, ALK+, hohes Rezidivrisiko, adjuvante
Therapie)

Vom 16. Januar 2025

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

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

Alectinib

Beschluss vom: 16. Januar 2025

In Kraft getreten am: 16. Januar 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Januar 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle postoperative (adjuvante) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von

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

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes.

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

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Studie ALINA

- Vergleich: Alectinib **vs.** platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed. Bei inakzeptabler Toxizität konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden.)
- Studiendesign: offen, randomisiert, multizentrisch
- Datenschnitt vom 26.06.2023

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Nebenwirkungen

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

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

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

und

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

ca. 230 – 452 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alecensa (Wirkstoff: Alectinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Dezember 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

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

- a) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind
 - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- b) Erwachsene mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind
 - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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

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

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

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken