



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Alectinib (D-1079)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. November 2024  
von 12:00 Uhr bis 12:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Holzer

Frau Dr. Kellershohn

Frau Dr. Chizari

Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Huber

Herr Prof. Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau O'Meara

Herr Dr. Böllinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Bartsch

Frau Glas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Herr Dr. Pägelow

Frau Dr. Reinart

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur dritten Anhörung des heutigen Tages. Wir haben jetzt Alectinib, neues Anwendungsgebiet, adjuvante Behandlung des ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv. Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2024, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller hat eine Stellungnahme abgegeben, ebenso MSD Sharp & Dohme, Amgen und BeiGene.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Holzer, Frau Dr. Kellersohn, Frau Dr. Chizari und Frau Dr. Sommer, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Professor Dr. Huber und Herr Professor Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für MSD Sharp & Dohme Frau O'Meara und Herr Dr. Böllinger, für Amgen Herr Bartsch und Frau Glas, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Frau Dr. Reinart sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Kellersohn, bitte.

**Frau Dr. Kellersohn (Roche Pharma):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sind froh, eingangs unsere zentralen Punkte darlegen zu dürfen. Bevor ich damit beginne, möchte ich meinen Kolleginnen die Gelegenheit geben, sich persönlich bei Ihnen vorzustellen.

**Frau Dr. Chizari (Roche Pharma):** Ich mache den Anfang. Mein Name ist Sepideh Chizari, und ich bin für die medizinischen Inhalte in diesem Verfahren verantwortlich.

**Frau Dr. Holzer (Roche Pharma):** Guten Tag von meiner Seite. Mein Name ist Britta Holzer. Ich bin HTA-Lead und für das Dossier zur Studie ALINA verantwortlich.

**Frau Dr. Sommer (Roche Pharma):** Ich bin Harriet Sommer und für die methodischen Aspekte in dem Dossier verantwortlich.

**Frau Dr. Kellersohn (Roche Pharma):** Mein Name ist Kerstin Kellersohn. Ich bin als HTA-Lead für die Nutzenbewertung unserer zielgerichteten Arzneimittel im Bereich des Lungenkarzinoms zuständig.

Heute sprechen wir über eine wichtige Therapielücke im Bereich der Präzisionsonkologie, die nun erstmals geschlossen werden konnte. Alectinib steht als Monotherapie seit Kurzem auch Patientinnen und Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC nach vollständiger Tumorresektion und einem hohen Rezidivrisiko in der Adjuvanz zur Verfügung. Es handelt sich hier um eine sehr kleine Patientengruppe, die mit dem Gesamtkollektiv der NSCLC-Patienten nicht vergleichbar ist. Patienten mit einem ALK-positiven Tumor sind jünger, häufiger weiblich und zum großen Teil Nicht- bzw. Nieraucher. Mit der Zulassungserweiterung können Patientinnen und Patienten mit einem frühen ALK-positiven NSCLC nun erstmals von einer zielgerichteten Therapie profitieren.

Die Zulassungserweiterung basiert auf der Studie ALINA. Dabei handelt es sich um eine randomisierte Phase-III-Studie zum direkten Vergleich einer Alectinib-Monotherapie mit dem bislang gültigen Therapiestandard einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Hervorzuheben ist, dass Alectinib direkt im Anschluss an die vollständige Resektion ohne eine vorherige Chemotherapie verabreicht worden ist. Entsprechende Hinweise finden Sie in der Fachinformation. Dem Prüfarzt standen im Vergleichsarm der Studie die Kombinationen Cisplatin-Vinorelbin, Cisplatin-Pemetrexed und Cisplatin-Gemcitabin zur Auswahl zur Verfügung. Zur Fortführung einer begonnenen Therapie konnte bei Unverträglichkeit von Cisplatin auf Carboplatin gewechselt werden.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts zeigte sich für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben eine eindrucksvolle Trennung der Kaplan-Meier-Kurven einschließlich einer Plateaubildung. Dieser deutliche Vorteil von Alectinib gegenüber dem bisherigen Therapiestandard resultiert in einer beeindruckenden Hazard-Ratio von 0,24. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 76 Prozent, ein Rezidiv oder Tod zu erleiden. Bei Betrachtung der Rezidivrate bestätigt sich dieses Bild. Die Daten belegen zudem die ausgezeichnete ZNS-Wirksamkeit von Alectinib. Eine Rezidivierung in das ZNS bedeutet für den Patienten einen Wendepunkt hin zu einer palliativen Therapiesituation und stellt eine häufige Komplikation, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem Tumor, dar.

Alectinib vermindert gegenüber der Chemotherapie eine Rezidivierung ins ZNS deutlich, und zwar um 78 Prozent. Darüber hinaus profitieren Patienten unter Alectinib von den Vorteilen einer chemotherapiefreien Behandlung in den Endpunktkategorien Verträglichkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es deutet also alles darauf hin, dass es sich bei Alectinib um einen neuen Therapiestandard im Anwendungsgebiet handelt. So eindrucklich die Daten der Studie ALINA auch sind, so deutlich ist derzeit das Auseinanderlaufen zwischen medizinisch-wissenschaftlicher Einschätzung und Nutzenbewertung. Warum ist das so?

Das sind im Wesentlichen zwei Gründe. Zum einen wird mit Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung die ursprünglich definierte zweckmäßige Vergleichstherapie auf Therapien reduziert, die der G-BA als im Anwendungsgebiet zugelassen erachtet. Zum anderen wird das Anwendungsgebiet neu zugeschnitten. Es ist uns sehr wichtig, beides kurz einzuordnen.

Zum ersten Punkt, der zVT-Definition: Durch die Selektion der patientenindividuellen Therapie nach Zulassungsstatus verbleiben lediglich Vinorelbin und Paclitaxel jeweils in Kombination mit Cisplatin. Davon ist die Kombination Cisplatin-Paclitaxel weder zulassungskonform noch evidenzbasiert in der Adjuvanz einsetzbar. Damit steht faktisch nur eine Therapieoption zur Verfügung. Eine patientenindividuelle Therapie wäre hier nicht umsetzbar. Auch die vom G-BA geforderte Multikomparator-Studie wäre nicht möglich. Für eine an medizinischen Standards und der Versorgungsrealität ausgerichtete Nutzenbewertung ist die Hinzunahme von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Carboplatin zur zVT unerlässlich.

Mit dem ersten Punkt eng verknüpft ist die Frage der Bewertbarkeit der Daten. Die im Dossier vorgelegten Daten der ITT-Population beruhen auf einer an gültigen Therapiestandards ausgerichteten zVT. Daher betrachten wir diese Population als relevant für die Nutzenbewertung. Dennoch haben wir eine nachträgliche Analyse vorgelegt, um die kurzfristige zVT-Änderung aufzugreifen. Die Validität dieser Analysen haben wir in der Stellungnahme ausführlich dargelegt. Letztlich bestätigt diese ergänzende Analyse die für Alectinib in der Hauptanalyse beobachteten enormen Effekte.

Nun zum zweiten Punkt, dem Zuschnitt der Indikationen gemäß Platin-Eignung: Alectinib unterscheidet sich in einzigartiger Weise von anderen neuen Therapiestrategien in der Adjuvanz, da es ohne vorherige Chemotherapie verabreicht wird. Für eine Monotherapie mit Alectinib sind in erster Linie ein positiver ALK-Status und das Rezidivrisiko entscheidend. Die Platin-Eignung spielt hier keine Rolle. Deshalb kann auch hier nicht die Systematik angewendet werden, die für andere Therapiestrategien zutrifft. Da sich Patienten mit ALK-positivem Tumor, wie eingangs erwähnt, von der Gesamtpopulation unterscheiden, kommt man zudem

auf einen sehr kleinen Anteil an Patienten, der in der Theorie nicht für eine platinbasierte Therapie geeignet wäre. Gemäß der Ergänzung des epidemiologischen Modells in unserer Stellungnahme sind dies unter 5 Prozent der Patienten. Beides zusammen – das andere Therapieprinzip und die äußerst kleine Population chemotherapieungeeigneter Patienten – spricht dafür, das Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung nicht weiter zuzuschneiden. Dies hat der G-BA in der Beratung zur Studienplanung genau so empfohlen. Daran sollte sich nichts ändern.

Ich möchte nun den Bogen wieder zum Anfang schließen. Die Studie ALINA hat nach medizinisch-wissenschaftlichen Maßstäben einen neuen Therapiestandard im Anwendungsgebiet definiert. Die weitreichenden Änderungen in der zVT und beim Zuschnitt des Anwendungsgebietes haben uns vor eine anspruchsvolle Situation gestellt. Wir haben die Herausforderung angenommen. Mit der Stellungnahme haben wir einige nachträgliche Literaturrecherchen, Analysen und Daten vorgelegt. Wir sehen auf der Basis der Gesamtevidenz einen erheblichen Nutzen von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie für alle Patienten des Anwendungsgebietes. Der robuste und beeindruckende Vorteil hinsichtlich einer Verhinderung von Rezidiven generell und insbesondere im ZNS sollte sich daher auch im Ausmaß des Zusatznutzens widerspiegeln. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kellershohn, für diese Einführung. – Die erste Frage betrifft die zweckmäßige Vergleichstherapie und geht an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie in einigen Punkten und nicht in allen Aspekten von den Empfehlungen der Fachgesellschaften gedeckt sehen. Sie sehen auch die aktuell gültigen Stadieneinteilungen und den Stand der Versorgung nicht absolut zu 100 Prozent abgebildet. Anknüpfend an das, was Frau Kellershohn gesagt hat, wäre ich dankbar, wenn Sie uns vor diesem Hintergrund darlegen könnten, wie sich aus Ihrer Sicht der aktuelle Therapiestandard in der vorliegenden Behandlungssituation des ALK-positiven NSCLC darstellt. Dabei ist von besonderem Interesse – auch das hat Frau Kellershohn adressiert –, wie Sie den Stellenwert von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin im Vergleich zu Vinorelbine in Kombination mit Cisplatin einschätzen und welche Bedeutung Carboplatin als alternativer Kombinationspartner im Vergleich zu Cisplatin in der adjuvanten Behandlung des ALK-positiven NSCLC hat. Das sind die Dinge, die hier infrage gestellt wurden. Herr Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange mit dem ersten an, der Wiederholung der Anhörung zu Osimertinib. Wir arbeiten jetzt mit der neuen, gültigen Klassifikation. Die Stadien 1b, größer vier Zentimeter, sind in das nächste Stadium übergegangen. Das würden wir konsistent vorschlagen, sowohl für Alectinib, also für die ALK-positiven, als auch für die EGFR-Mutierten, die wir letztes Mal diskutiert haben.

Das Zweite kann ich kurz machen: Ich würde gerne das Paclitaxel abräumen. Paclitaxel wird in der adjuvanten Situation nicht eingesetzt, weil es ein ungünstiges Toxizitätsprofil hat und nicht zugelassen ist. Deshalb glauben wir, dass das hier nicht hineingehört. Das heißt, die Frage ist jetzt Pemetrexed, weil Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom die höhere Wirksamkeit hat, und das ist die Gruppe der ALK-Positiven. Deshalb hat es diese hohe Attraktivität. Dann würde ich gerne den Ball zu den drei Kollegen hinüberspielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Huber hat sich als erstes gemeldet, danach Herr Griesinger und Herr Eberhardt. Herr Huber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Ich kann das voll unterstützen, was Professor Wörmann gesagt hat und würde das noch etwas ausweiten. Bei ALK-positiven Tumoren haben wir nicht nur Nicht-Plattenepithelkarzinome, sondern wir haben eine Gruppe, von der wir in der Rezidivtherapie, in der systemischen Therapie wissen, dass Pemetrexed deutlich effektiver ist als Docetaxel, ein anderes Taxan, sodass wir, wenn wir nicht zielgerichtet therapieren können, immer Pemetrexed einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Professor Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Dem kann ich nur beipflichten. Wir wissen das eigentlich seit der ersten PROFILE-Studie. Ich erinnere mich noch sehr gut an das AMNOG-Verfahren damals, das war gegen Pemetrexed und Docetaxel. Beide waren versus Crizotinib zugelassen gewesen, und da gab es einen ganz klaren Vorteil für die Patienten, die Pemetrexed erhalten haben. Insofern sind die Taxane sowieso komplett heraus, auch wegen der Argumente, die Herr Wörmann gerade gesagt hat. Pemetrexed ist ganz klar der Standard der systemischen Chemotherapie beim ALK-positiven Lungenkarzinom. Es gibt auch präklinische Daten, die untermauern, dass diese Tumoren besonders Pemetrexed-empfindlich sind. Deshalb würde man nicht auf die Idee kommen, einen Patienten mit einem ALK-positiven Tumor systemisch mit etwas anderem als mit Pemetrexed zu behandeln.

Vielleicht noch ein Punkt: In der Zweitlinientherapie nach Versagen von ALK-Inhibitoren und EGF-Rezeptor-TKIs ist die EMPOWER 150-Studie vielfach diskutiert worden. Diese Studie hat sich im Wesentlichen als Standard herausgestellt – vor der Zulassung von MARIPOSA-2 und vielleicht noch weiteren Therapien, die kommen. Für die EGF-rezeptormutierten Patienten ist aber nach wie vor nicht anerkannt für die ALK-positiven Patienten, weil die EMPOWER 150 mit Paclitaxel ist und wir präferieren, Patienten mit einem ALK-positiven Tumor mit Pemetrexed zu behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Griesinger. – Herr Eberhardt, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO):** Ich kann das nur bestätigen. Es gibt nicht nur diese randomisierte Studie, die Herr Frank Griesinger erwähnt hat, wo relativ klar zwar in der Zweitlinie nachgewiesen werden konnte, dass Pemetrexed versus vor allen Dingen den Taxanen bei ALK-positiven Patienten tatsächlich eine stärkere Wirksamkeit hat. Es gibt auch Untersuchungen der University of Colorado von Ross Camidge, auch eine klinische Analyse, die das zwar retrospektiv gesehen haben, aber auch da konnte der Vergleich zwischen ALK-positiven Patienten und Wildtyp-Patienten und sogar auch KRAS-Mutierten und EGFR-Mutierten zeigen, dass Pemetrexed hier eine hervorragende Wirksamkeit hat und signifikant besser war. Das war zwar nicht randomisiert, aber eine sehr gute akribische Analyse, die die aus ihrem retrospektiven Patientenkollektiv gemacht hatten. Was Rudi Huber gesagt hat, kann ich auch nur klinisch klar unterstützen. Wir würden die ALK-positiven Patienten als eine Population sehen, bei der vor allen Dingen Pemetrexed für die Systemtherapie gesetzt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Vielleicht können Sie noch einen Satz zu dem zweiten Teil sagen. Wie sehen Sie Cisplatin versus Carboplatin? Das war auch ein kritischer Punkt, über den noch gesprochen werden müsste. Beginnen wir mit Ihnen, Herr Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO):** Sie wissen, dass ich normalerweise immer für Cisplatin argumentiere. Aber hier ist der Benefit vom Pemetrexed so hoch anzusetzen, dass man die Alternative Carboplatin-Pemetrexed absolut gleichwertig sehen kann. Wie gesagt, das sage ich, der dafür bekannt ist, dass er eigentlich immer rumschreit, wenn nicht Cisplatin genommen wird. Aber der Benefit von Pemetrexed ist im Vergleich zum Taxan oder zum Vinorelbin so groß, dass er das ausgleichen dürfte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich kann dem nur beipflichten bei Patienten, die von vornherein aus bestimmten Kriterien nicht Cisplatin-fähig sind. Man denkt, das Risiko ist so hoch, dass sie eine Cisplatin-assoziierte Toxizität bekommen, sodass man das nicht einsetzt. Man kann Carboplatin als Default auf jeden Fall einsetzen und das insbesondere bei den ALK-positiven Tumoren, weil das Pemetrexed dort das entscheidende Medikament ist, wie Herr Eberhardt gesagt hat. Das sollte in Kombination mit dem Platin gegeben werden, und da spielt das Cisplatin versus Carboplatin eine untergeordnete Rolle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Hastedt und Frau Pitura. Herr Hastedt, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank schon einmal für die Erläuterung. Ich habe noch Nachfragen. Wir haben uns kürzlich, Herr Wörmann hat es angesprochen, in der mündlichen Anhörung zu Osimertinib schon über den Stellenwert verschiedener Drittgenerationszytostatika unterhalten. Generell ist es beim NSCLC so, dass Cisplatin plus Vinorelbin in der adjuvanten Situation den größten Stellenwert, die breiteste Evidenz hat. Das beschreibt auch die S3-Leitlinie so. In der Anhörung zu Osimertinib wurde gesagt, dass Platin plus Pemetrexed eigentlich nur in Einzelfällen eine Rolle spielen würde. Können Sie bitte erläutern, wie genau die Evidenzlage beim ALK-Positiven ist, was der wesentliche Unterschied ist? Das ist mir noch nicht ganz herausgekommen. Sie haben teilweise von vergleichenden Studien gegenüber Taxanen gesprochen. Das ist aus meiner Sicht nicht die zentrale Frage, sondern die Frage ist, inwiefern Pemetrexed ein Vorrang gegen Vinorelbin einzuräumen wäre. Da wäre die konkrete Frage, welche Evidenz vorliegt. Sie haben teilweise von präklinischen und nicht randomisierten Daten gesprochen. Gibt es da auch große randomisierte Vergleiche? Warum hat diese Evidenz schlussendlich nicht zu einer Zulassung in diesem Bereich geführt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als erstes hat sich Herr Professor Huber gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Sie haben recht, dass es keinen randomisierten Vergleich zu Vinorelbin gibt. Wir haben aber die Daten, dass Vinorelbin die beste Evidenzlage in der Adjuvanz hat, das aber in der systemischen Therapie, ob Vinorelbin oder Taxan gegeben wird, in etwa gleich effektiv ist. Dass es keine spezifische Zulassung gibt, liegt mehr an den Gründen, dass die Patientengruppe sehr klein ist und dass für Zytostatika für solche Untergruppen keine spezifische Zulassung beantragt wurde. Ich kann nur noch einmal wiederholen: Klinisch ist der Effekt von Pemetrexed sehr deutlich besser als der von Taxanen. Die größte randomisierte Studie im Rezidiv systemisch ist Crizotinib versus Pemetrexed oder Docetaxel und hat einen sehr klaren Vorteil für Pemetrexed gegenüber Docetaxel gezeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Huber. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Eberhardt und Herrn Professor Griesinger. Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO):** Wir haben alle versucht, die Situation klarzumachen. Es gibt zwei randomisierte Studien, Cisplatin Pemetrexed versus Cisplatin Vinorelbin in der adjuvanten Situation. Das eine ist eine randomisierte Phase-II-Studie der AIO, die wir gemacht haben. Das hat nicht die Evidenz einer Phase-III-Studie, völlig klar, aber es gibt die japanische Studie. Das ist eine Phase-III-Studie, im „Journal of Clinical Oncology“ publiziert, und da ist Cisplatin Pemetrexed genauso gut wie Cisplatin Vinorelbin. Das sind ALK-All-Comers-Populations gewesen. Das waren nicht nur ALK-translozierte Patienten. Aber das zeigt, dass Cisplatin Pemetrexed auf keinen Fall dem Cisplatin Vinorelbin unterlegen ist. Die anderen Benefits des Pemetrexed beim ALK, wenn wir auf die ALK-Population gehen, was nur eine sehr kleine Population ist – unter 4 bis 5 Prozent der Patienten – , im Wesentlichen Adenokarzinome, da ist der Benefit wirklich erheblich. Davor kann man die Augen nicht verschließen. Wenn man in der Secondline feststellt, dass Pemetrexed hervorragend besser ist als ein Mitose-Hemmstoff, und Vinorelbin ist ein Mitose-Hemmstoff, das kann man mir jetzt nicht erzählen. Pemetrexed hat eine ganz andere Angriffsweise, und Vinorelbin ist als Taxan eher vergleichbar zu werten als Mitose-Hemmstoff. Dann muss ich ganz klar sagen, ist das unsere klinische Einschätzung, die wir an den großen Zentren und in der Praxis in Deutschland so machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Griesinger und Herr Wörmann, danach gebe ich an Herrn Hastedt zurück. Herr Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich wollte genau dasselbe sagen, was Herr Eberhardt gerade gesagt hat. Im deutschen Kontext ist eine Phase II – Herr Thomas aus Heidelberg und

meine Wenigkeit waren daran zusammen mit der AIO beteiligt – randomisiert durchgeführt worden, ohne dass eine Veränderung oder ein Unterschied im Outcome nachzuweisen gewesen sind. Die anderen Studien hat Herr Eberhardt aufgezeigt. Ich unterstreiche es noch einmal, das sind alles All-Comers, und das waren Studien, die weit vor der Zeit durchgeführt worden sind, als wir routinemäßig angefangen haben, in den frühen Stadien zu testen, also in den adjuvanten Stadien. Das sind All-Comers. Es werden vielleicht zwei oder drei oder vielleicht nur ein oder zwei Prozent der Patienten mit dem ALK-positiven Tumor dabei gewesen sein, die wir damals nicht entdeckt haben. Insofern kann man wirklich diese Daten nicht auf die ALK-positiven Tumoren extrapolieren. Was man sicherlich sagen kann, ist Pemetrexed und Vinorelbin, da gibt es keinen wesentlichen Unterschied in der All-Comers-Population.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz der methodische Punkt für Herrn Hastedt: Unsere Diskussion ging eher andersherum, als wir es sonst hier haben. Wir hatten eher den Eindruck oder die Sorge, dass der Effekt von Alectinib überschätzt würde, wenn man einen schwachen Vergleichsarm nimmt. Unsere Überzeugung ist, dass Pemetrexed das eher wirksamere Medikament ist. Dazu denken wir, dass es in den Vergleich hinein muss, damit wir nicht mit einem schlechteren Vergleichsarm ein tolles Ergebnis haben, was nicht ganz der Realität entspricht. Wir wollten nur deutlich machen, in welche Richtung wir argumentieren. So haben wir in den Leitlinien für uns diskutiert, dass man wirklich mit dem vergleichen muss, was wir jetzt machen, und das wäre mit Pemetrexed, aber eben unter allen Masken, die wir gerade gehabt haben, auch mit indirekter Evidenz, dass Pemetrexed potenziell der stärkere Vergleichsarm in der Kontrolle wäre.

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

**Herr Dr. Hastedt:** Ich habe versucht, mit meiner Frage herauszufinden, auf welcher Datenbasis Sie Pemetrexed für den stärkeren Komparator an der Stelle halten. Ganz klar ist es mir noch nicht geworden, muss ich zugeben. Ich habe mehrfach gehört, dass Sie aus den vergleichenden All-Comers-Studien keine Unterlegenheit sehen, in denen aber kaum ALK-positive Patientinnen und Patienten waren. Die Frage ist, auf welcher Datenlage dann der Vorrang aus der Evidenz ableitbar ist. Aber das würde ich an der Stelle so stehenlassen.

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

**Frau Pitura:** Ich wollte das Gleiche fragen, nämlich nach dem Vorrang von Pemetrexed gegenüber Vinorelbin. Ich würde trotzdem nachfragen, ob Sie abgrenzen können, für welche Patienten Pemetrexed, das eben beim Osimertinib bei den EGFR-mutierten Patienten als in Einzelfällen geeignete Option bezeichnet wurde, eine überlegene Option gegenüber Vinorelbin ist? Sie sagten, das ist der Standard in der Systemtherapie und es ist äquieffektiv. Sie sind eingangs darauf eingegangen, dass eine höhere Wirksamkeit bei nicht plattenepithelialen Karzinomen vorliegt. Können Sie das speziell für das ALK-positive NSCLC abgrenzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Herr Professor Griesinger hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich denke, dass aufgrund der klinischen Daten, die wir von den Patienten mit ALK-positiven Tumoren in der Secondline-Therapie haben – – Damals gab es diesen Vergleich Pemetrexed versus Docetaxel, wobei eigentlich alle denken, Docetaxel wäre das überlegene. Docetaxel ist eines der Standardmedikamente der Zweitlinientherapie, das Pemetrexed eben viel besser. Wie gesagt, es gibt auch präklinische Überlegungen dazu.

Die zweite Gruppe, wo ich sagen würde, dass wir in der Regel Pemetrexed einsetzen würden, wären auf jeden Fall die ROS-translozierten Patienten. Ich weise darauf hin, dass auch bei den RET-translozierten Patienten – das sind alles Gruppen von einem Prozent oder so, die spielen bei All-Comers nur eine untergeordnete Rolle – alle Key Opinion Leaders oder alle, die eine

gewisse Expertise in der Behandlung des Lungenkarzinoms haben, bei diesen drei Gruppen sicherlich Pemetrexed als den favorisierten Standard ansehen würden. Aber man muss ganz klar sagen, wir haben keine prospektiv randomisierten Daten dafür. Das ist so. Wenn Sie so möchten, ist das Expertenkonsens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie haben gerade etwas in de Chat geschrieben. Können Sie das noch einmal erläutern? Danach Herr Wörmann. Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO):** Ich wollte nur die beiden Publikationen nennen, die ich genannt habe, die Studie in der Secondline, auf die auch Frank Griesinger abgehoben hat, Pemetrexed versus Docetaxel, alles bei ALK-positiven Patienten. Wir reden hier von ALK-positiven Patienten, bei denen der Benefit ist. Das andere ist aus dem „Journal Thoracic Oncology“, was für uns von der IASLC auch ein Standard-Journal ist, von Ross Camidge, die Analyse der University of Colorado. Das waren die beiden Dinge. Das sind sehr gute Signale, die man einfach nicht ad acta legen darf.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Pitura, wir müssen klar sagen, wir haben keine randomisierte Studie, in der ALK-positive Patienten in einer adjuvanten Situation randomisiert wurden – Pemetrexed versus Taxan versus Vinorelbin. Das war damals, als die alle gelaufen sind, nicht üblich, weil nicht klar war, dass das so einen Unterschied macht. Wenn Sie die Metaanalyse von Douillard sehen, dann wird nicht stratifiziert, und es war ALK-positiv nicht stratifiziert, weil es damals als solches nicht identifiziert und auch nicht getestet wurde.

Jetzt sehen wir, Herr Huber hat es deutlich gemacht, die beiden Kollegen auch, Pemetrexed ist in der metastasierten Situation wirksamer. Das war die Referenz auf PROFILE bei den ALK-Positiven. Deshalb sagen alle, wenn wir bei diesen Patienten im Moment adjuvant behandeln, dann nehmen wir das Wirksamste von diesen Präparaten, auch wenn wir dafür keine Phase-III-Daten haben, weil wir in der Adjuvanz auch nicht unterbehandeln wollen. Das ist unsere Evidenz dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Danke schön.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch eine Nachfrage zu Pemetrexed versus Vinorelbin, und zwar an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich führe das etwas aus, weil Sie in der Stellungnahme diese Analyse zur geänderten zVT nachgereicht haben, also nur gegen die Kombi Platin-Vinorelbin, ich glaube, nur Cisplatin, was sehr viel weniger sind. Können Sie vielleicht noch ein paar Worte zum Ausmaß des Effektes sagen? Natürlich sind die nicht randomisiert. Das ist mir klar. Die wurden vom Prüfarzt zugewiesen und nicht randomisiert, Vinorelbin und Pemetrexed. Können Sie etwas dazu sagen, ob sich der Effekt deutlich unterscheidet oder wie das aussieht? – Dann habe ich noch eine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Frau Dr. Holzer, bitte.

**Frau Dr. Holzer (Roche Pharma):** Das übernehme ich gerne. Wir sehen in den nachträglich eingereichten Analysen, dass diese Effekte, die wir in der ITT-Population sehen, weitestgehend bestätigen und für die Robustheit der Ergebnisse in der ITT-Population sprechen. Das betrifft sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit und die Lebensqualität. Der primäre Endpunkt, das rezidivfreie Überleben, ist weiterhin statistisch signifikant, weiterhin um 76 Prozent gesenkt. Das geht auch in der nachträglichen Analyse mit einer besseren Verträglichkeit im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses einher.

Weiterhin ist vielleicht erwähnenswert, dass die nachträglich eingereichten Analysen aus unserer Sicht eine schlechtere Verträglichkeit im Kontrollarm gegenüber der ITT-Population aufweisen und dass sich daraus schließen lässt, dass das mit den publizierten Daten in Bezug auf die schlechtere Verträglichkeit von Vinorelbin gegenüber dem für ALK-positive Patienten präferierten Pemetrexed übereinstimmt. Auch in der Lebensqualität sehen wir keine negativen Effekte. Die Lebensqualität bleibt trotz wesentlich längerer Behandlungsdauer unter Alectinib erhalten, während wir unter der Chemotherapie erst einmal einen deutlichen Abfall sehen und die Kurven da erst nach Beendigung der Chemotherapie wieder ansteigen. Deshalb spricht aus unserer Sicht die Gesamtheit der vorgelegten Evidenz für einen patientenrelevanten Nutzen von Alectinib gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie. Vielleicht darf ich noch ergänzen: In der Studie wurden 19 Prozent der Patienten mit Vinorelbin behandelt, 80 Prozent der Patienten erhielten Pemetrexed, und darunter befanden sich alle in Deutschland in den Kontrollarmen eingeschlossenen Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holzer. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Sie haben die Zahlen nicht genannt. Ich sage es nur, weil die Hazard Ratios den Stellungnehmern nicht vorliegen. Vielleicht können Sie da noch nachlegen.

Vielleicht kurz etwas dazu, warum ich frage: Das IQWiG hat sich mit der Erweiterungsregel im Arbeitspapier beschäftigt, und da sind bestimmte Voraussetzungen beschrieben, in denen das angewendet werden kann. Deshalb habe ich nach der Effektgröße und Effektrichtung usw. gefragt. Sie haben ausgeführt, dass diese ähnlich sind. Die Konfidenzintervalle sind natürlich weiter, sage ich mal, oder breiter in der kleineren Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holzer, dann Herr Vervölgyi.

**Frau Dr. Holzer (Roche Pharma):** Fürs DFS beträgt die Hazard-Ratio weiterhin 0,24. Das Konfidenzintervall beträgt 0,1 bis 0,58. Das wäre der primäre Endpunkt. Auch in Bezug auf die DFS-Raten sehen wir Vorteile. Weiterhin sehen wir Vorteile in der Art der Rezidive, also der Lokalisation. In Bezug auf die Verträglichkeit sehen wir zum Beispiel deutliche Vorteile von Alectinib, nicht nur bei unerwünschten Ereignissen von Grad 3, sondern darüber hinaus auch bei Grad 4 und den schweren unerwünschten Ereignissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holzer. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte noch kurz auf das eingehen, was Frau Müller gerade zur Erweiterungs- oder Anhebungsregel, wie die eigentlich heißt, gesagt hat. Unabhängig davon, ob die sinnvoll ist oder nicht, setzen wir voraus, dass die Vergleiche nach wie vor randomisiert sind. Das ist hier nicht der Fall, weil die Zuteilung nicht vor Randomisierung stattgefunden hat und sich deshalb keine Subgruppen nach Therapien bilden lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Danke. Also es geht nur beim randomisierten Vergleich nicht, wenn eine Auswahl getroffen wird, weil eigentlich keine Subgruppen ausgewertet werden dürften. Man kann keine Aussagen über Subgruppen – Okay, es dürften eigentlich keine Subgruppen ausgewertet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Sommer hat sich gemeldet.

**Frau Dr. Sommer (Roche Pharma):** Zu diesem Punkt möchte ich gerne etwas sagen. Wir sprechen hier nicht von einem Fehler im Studiendesign, sondern von einer nachträglich geänderten zVT auf der Basis formaler Kriterien und nicht auf der Basis medizinischer Standards. In diesem speziellen Fall sind wir durchaus der Meinung, dass die nachträglichen Analysen ergänzend zu den im Dossier vorgelegten Analysen in die Bewertung einfließen sollten.

Um noch einmal zur Frage von Frau Müller von vorhin zurückzukommen: Wir haben uns die Chemotherapie-Komponenten bezüglich des primären Endpunkts angeschaut, also

Patientinnen und Patienten, die mit Vinorelbin behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die mit Pemetrexed behandelt wurden. Auch hier können die Aussagen, die wir vorher gehört haben, bestätigt werden. Die DFS-Verläufe sind weitestgehend vergleichbar. Die Kurven liegen fast übereinander. Das ist für uns ein Argument, weshalb der ganze Kontrollarm in dieser speziellen Situation herangezogen werden sollte.

Als Zweites möchte ich betonen, dass die Baseline-Charakteristika von den nachträglichen Analysen hinreichend vergleichbar sind, insbesondere bezüglich der vorab definierten Stratifikationsfaktoren. An diesem Punkt kann ich noch erwähnen, dass wir eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt haben, um den Kontrollarm mit Vinorelbin mit dem ganzen Kontrollarm vergleichbar zu machen. Die Propensity-Score-Analysen zeigen auch, dass wir die Effekte aus den Hauptanalysen – mit dem Dossier eingereicht – bestätigen können.

Drittens, und das ist für uns der wichtigste Punkt: Wir sprechen hier von einem enormen Effekt. Die Größe des Effekts – ich wiederhole die Worte: wir können die Augen davor nicht verschließen – sollte uns ermöglichen, die Evidenz hochzustufen und die Evidenz aus dem Hauptdossier in Kombination mit den nachträglichen Analysen in die Bewertung einfließen zu lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Sommer. – Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO):** Nein, ich habe nur mit dem Finger nach oben gezeit, weil ich das mit den Propensity-Score-Analysen wichtig finde, was bestätigt, dass das ein hochwirksames Konzept ist, das man jetzt nicht einfach downreden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Herr Professor Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich bin schon seit vielen Jahren dabei, und wir haben es erst mit dem Osimertinib gesehen und jetzt mit dem Alectinib, das sind wirklich einfach starke Daten. Als die erstmalig in Deutschland publiziert wurden, haben alle gesagt, wir müssen sofort Kostenübernahmeanträge schreiben, damit wir dieses Medikament den Patienten zur Verfügung stellen können. Bei einem patientenrelevanten Endpunkt, nämlich ZNS-Freiheiten, das ist das große Problem beim ALK-positiven Tumor, mit einer Hazard-Ratio von 0,21, ist es unethisch, solchen Patienten das nicht zur Verfügung zu stellen.

Ich kann berichten, dass ich keine Krankenkasse kenne, die die Kostenübernahmeanträge nicht sofort durchgewunken hat. Da ist wirklich ein großer Druck. Obwohl wir noch keine OS-Daten haben, müssen wir sehen, das ist eine limitierte Therapie für zwei Jahre, weniger als drei Jahre für das Osimertinib, weniger als lebenslang für das Osimertinib im Rahmen des LAURA-Konzepts, das wir demnächst sicherlich hier auch diskutieren werden. Wenn bei diesem Verfahren herauskommen würde, dass ein wie auch immer gearteter Zusatznutzen nicht bestätigt werden kann, dann muss man, glaube ich, fragen, ob dieses System der Nutzenbewertung wirklich ein adäquates System ist. Das kann weder in Deutschland noch international niemand mehr verstehen. Das ist vielleicht zum Schluss, weil es sonst, glaube ich, keine weiteren Anmerkungen gibt, ein kleiner, vielleicht etwas emotionaler Beitrag von meiner Seite als jemand, der seit vielen Jahren Patienten mit Lungenkrebs sieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Müller hat sich gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte nur noch ein Wort zu dem sagen, was Sie eben gesagt haben, Herr Griesinger. Ich weiß nicht, ob wir hier der richtige Adressat sind. Es geht um die Off-Label-Problematik, und da gibt es gesetzliche Vorgaben. Es gibt Urteile, es gibt gesetzliche Vorgaben, und da ist der Adressat vielleicht in einer anderen Richtung zu suchen als hier bei uns.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich wollte es nur einmal protokolliert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Griesinger hat es einfach so gesagt, und der Punkt ist, egal, wer der Adressat dieser Kritik ist, wir unterschreiben die Nutzenbewertung am Ende. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Frau Kellershohn die Möglichkeit, aus ihrer Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie wollen das Fazit ziehen.

**Frau Dr. Kellershohn (Roche Pharma):** Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben lange und intensiv über die zVT und die Folgen für die Nutzenbewertung diskutiert. Wir hoffen, dass nun deutlich wurde, dass der Vergleichsarm der Studie ALINA optimal mit der Versorgungsrealität, wie sie sich ohne Alectinib darstellte, übereinstimmt. Hingegen ist heute Alectinib im Anwendungsgebiet nicht mehr wegzudenken. Das haben uns die anwesenden Ärzte eindrücklich bestätigt.

Wir haben ebenfalls die spezielle Therapiestrategie von Alectinib am Anfang angesprochen. Alectinib wird als Monotherapie ohne vorherige Chemotherapie angewendet. Wie eingangs dargelegt, kann hier nicht die Systematik angewendet werden, die für die anderen Therapiestrategien zutrifft, sondern aus unserer Sicht besteht das Anwendungsgebiet aus einer einzigen Population, bei der einzig der positive ALK-Status über die Therapie mit Alectinib entscheidet.

Im Zusammenhang mit der zVT haben wir aufgezeigt, dass für die Nutzenbewertung die ITT-Population aus dem vorgelegten Dossier relevant ist. Diese beantwortet die Fragestellungen der Nutzenbewertung auf der Basis einer zVT gemäß gültiger Therapiestandards. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme neue Analysen und Daten zur zVT-Population vorgelegt, um damit die kurzfristige zVT-Änderung aufzugreifen. Dies haben wir ebenfalls ausführlich diskutiert. Meine Kollegin, Frau Dr. Sommer, sprach eben unsere Propensity-Score-Analyse an, die auch die Validität dieser nachträglich vorgelegten Daten unterstützt. Letztlich zeigt die Gesamtevidenz das ausgezeichnete Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alectinib. Der robuste und beeindruckende Vorteil hinsichtlich einer Verhinderung von Rezidiven generell und insbesondere im ZNS sowie die Vorteile in den Endpunktkategorien Verträglichkeit und Lebensqualität sollten sich daher auch im Ausmaß des Zusatznutzens widerspiegeln. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kellershohn, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team für die Beantwortung der Fragen. Danke selbstverständlich an Herrn Huber, Herrn Eberhardt, Herrn Griesinger und Herrn Wörmann. Herr Wörmann hat sich schon abgemeldet, weil er in eine andere Arbeitsgruppe musste. Wir werden das selbstverständlich intensiv zu diskutieren haben und in unsere Bewertungen einbeziehen, was heute besprochen worden ist. Herzlichen Dank. Diese Anhörung ist geschlossen. Es war auch die letzte für heute. Ich unterbreche damit die Sitzung des Unterausschusses bis morgen früh. Danke schön und einen schönen Resttag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:48 Uhr