

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 02.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT ALINA (Zulassungsdatenschnitt vom 26.06.2023) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25

## Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CPK	Kreatin-Phosphokinase (Creatine phosphokinase)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EQ-5D VAS	European Quality of Life - 5 Dimensions – Visuelle Analogskala
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision-German Modification-Code
ILD	Interstitielle Pneumonie (Interstitial Lung Disease)
ITT	Intention to treat
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog G12C
MCS	Mentaler Gesundheitszustand (Mental Component Summary)
MID	Minimal Important Difference
n.e.	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCS	Körperlicher Gesundheitszustand (Physical Component Summary)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
P-gp	P-Glykoprotein
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SAF-Population	Safety-Population
SF-36	Short Form-36
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTE	Time-to-event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Pharma AG
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Roche Registration GmbH
<b>Anschrift:</b>	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Alectinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Alecensa®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01ED03</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	<b>41373</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>11287648</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C34</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I102593, I102594, I102595, I104492, I104855, I104907, I105741, I105742, I105743, I105744, I105745, I105746, I105747, I106680, I109558, I110813, I111139, I111154, I111155, I116362, I116363, I116421, I116422, I116690, I116693, I127385, I16099, I16101, I17811, I1781, I17813, I22628, I22630, I24288, I24593, I24594, I24595, I25479, I25480, I30009, I30011, I30012, I30013, I30014, I30015, I30019, I30020, I30021, I30023, I30024, I30025, I67012, I67014, I74251, I74254, I74342, I84703, I84952</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p><u>Adjuvante Behandlung des resezierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)</u></p> <p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).</p> <p>5.1 zum hohen Rezidivrisiko:</p> <p>Die folgenden Auswahlkriterien definieren Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die in das Anwendungsgebiet fallen, und spiegeln die Patientenpopulation mit NSCLC im Stadium IB (Tumoren <math>\geq 4</math> cm) – IIIA gemäß den UICC/AJCC-Staging-Kriterien, 7. Auflage, wider: Tumorgröße <math>\geq 4</math> cm; oder Tumoren jeglicher Größe, die entweder mit einem N1- oder N2-Status einhergehen; oder Tumoren, die in thorakale Strukturen eindringen (direktes Eindringen in die parietale Pleura, die Brustwand, das Zwerchfell, den Nervus phrenicus, die mediastinale Pleura, den parietalen Herzbeutel, das Mediastinum, das Herz, die großen Gefäße, die Luftröhre, den Nervus laryngeus recurrens, die Speiseröhre, den Wirbelkörper oder die Carina); oder Tumoren, die den Hauptbronchus <math>&lt; 2</math> cm distal der Carina, aber nicht die Carina betreffen; oder Tumoren, die mit einer Atelektase oder obstruktiven Pneumonitis der gesamten Lunge einhergehen; oder Tumoren mit separaten Knoten im gleichen oder einem anderen ipsilateralen Lappen als dem primären.</p>	06.06.2024	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.</p> <p>Im Rahmen der Indikationserweiterung wurde der Wortlaut zum 18.12.2017 wie folgt angepasst:</p> <p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.</p>	16.02.2017
<p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC) bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Im Rahmen der Indikationserweiterung wurde der Wortlaut zum 06.06.2024 wie folgt angepasst:</p> <p>Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC.</p>	18.12.2017
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)</p>	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.	Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes (bestehend aus <u>Cisplatin</u> oder bei Unverträglichkeit <u>Carboplatin</u> jeweils in Kombination mit entweder <u>Vinorelbin</u> , <u>Gemcitabin</u> , Docetaxel, Paclitaxel oder <u>Pemetrexed</u> )
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Während das abschließende Beratungsergebnis einer am 13.06.2024 durchgeführten Beratung noch ausstehend ist, legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch vom 16.05.2018 unter der Vorgangsnummer 2018-B-027 für erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem Anaplastischem Lymphomkinase (ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) im Stadium IB (Tumor  $\geq$  4 cm) – IIIA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest:

Für Patienten im Stadium IB (Tumor  $\geq$  4 cm):

- Beobachtendes Abwarten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

Für Patienten in den Stadien II und IIIA:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes. Darunter versteht der G-BA mit Bezug auf aktuelle Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie bestehend aus Cisplatin oder bei Unverträglichkeit Carboplatin in Kombination mit entweder Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed.

In der klinischen Praxis ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie bis heute der etablierte Standard für die adjuvante Behandlung des ALK-positiven NSCLC und wird dementsprechend in den Leitlinien empfohlen. Das weithin präferierte Schema ist dabei die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed. Im Hinblick auf §6 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V (AM-Nutzen-V) ist mindestens eines der drei Kriterien, die dem G-BA die Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Festlegung der ZVT ermöglichen, für diese Kombination erfüllt.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib erfolgt basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized Controlled Trial) ALINA, in der Alectinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gemäß Prüfarztwahl unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte verglichen wurde. Folgende präspezifizierte Therapie-Regime standen allen Patienten der Studienpopulation im Vergleichsarm gleichermaßen zur Verfügung:

- *Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 plus Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8*
- *Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 plus Gemcitabin 1.250 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8*
- *Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 plus Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1*

Die Behandlung erfolgte über 4 Zyklen à 21 Tage. Im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Cisplatin konnte dieses gegen Carboplatin ausgetauscht werden. Da es sich sowohl im Anwendungsgebiet, als auch in der Studie ALINA ausschließlich um Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv nach vollständiger Tumorresektion handelt, für die der behandelnde Arzt eine aktive systemische Therapie als indiziert ansieht, kommt beobachtendes Abwarten als ZVT nicht infrage.

Für die Nutzenbewertung wählt Roche auf Basis des gemeinsamen Komparators die Darstellung einer einzigen Population, die die Stadien IB (Tumor  $\geq$  4 cm), II und IIIA umfasst. Somit wurde die ursprünglich vom G-BA festgelegte ZVT in der Studie ALINA adäquat umgesetzt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Alectinib im adjuvanten Anwendungsgebiet wurde die Phase III-Zulassungsstudie ALINA herangezogen.

Die Studie ALINA ist eine offene kontrollierte randomisierte multizentrische internationale Phase III-Zulassungsstudie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv (Stadium IB (Tumor  $\geq$  4 cm) – IIIA; 7. Version der UICC/AJCC Kriterien) im Vergleich zu einer platinbasierten Kombinationschemotherapie untersuchte. Alectinib wurde mit einer nicht zielgerichteten antineoplastischen Therapie verglichen, da den Patienten bisher keine spezifische, auf die Treiberalteration zugeschnittene Therapie zur Verfügung stand. Patienten im Alectinib-Arm erhielten im Anschluss an die Operation kontinuierlich zweimal täglich oral 600 mg Alectinib. Patienten im Kontrollarm erhielten nach Wahl des Prüfarztes 4 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie (s.o.).

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ALINA auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Gemäß der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) entspricht die Studie ALINA der Evidenzstufe Ib. Sie erlaubt insgesamt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Alectinib und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen von Alectinib ableiten.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für den primären Endpunkt „Krankheitsfreie Überleben“ (DFS, Disease-Free Survival) zeigen sich statistisch signifikante und klinisch hoch relevante Vorteile für Patienten im Alectinib-Arm sowohl in der Time-to-event (TTE) Analyse, als auch bei Betrachtung der Rezidivrate. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zum Kontrollarm signifikant um 76 % gesenkt. Es traten unter platinbasierter Chemotherapie mehr als dreimal so viele Rezidive auf wie unter bzw. nach Alectinib. Bei einer spezifischen Betrachtung der Zentralnervensystem (ZNS)-Rezidive, die eine häufige Komplikation bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC darstellen und im Kontrollarm die häufigste Art an Fernrezidiven waren, bestätigt sich noch einmal die Wirksamkeit von Alectinib. Im Kontrollarm traten fast viermal so viele ZNS-Rezidive auf wie im Alectinib-Arm. Durch die Behandlung mit Alectinib konnte eine statistisch signifikante Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos um 78 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden.

Weitere statistisch signifikante Vorteile zeigen sich in den Domänen Verträglichkeit und Lebensqualität. Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts waren insgesamt 6 Todesfälle aufgetreten. Im Kontrollarm verstarben doppelt so viele Patienten wie im Alectinib-Arm (2 im Alectinib-Arm und 4 im Kontrollarm). Zwar ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens hinsichtlich dem Gesamtüberleben aufgrund der geringen Ereignisrate noch nicht möglich, allerdings zeichnet sich in der TTE-Analyse bereits ein deutlicher Trend zugunsten von Alectinib ab. Im Vergleich zum Kontrollarm wird das Mortalitätsrisiko durch Alectinib um 54 % gesenkt.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich für die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität keine Hinweise auf eine Interaktion. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Tabelle 1-7 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ALINA und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT ALINA (Zulassungsdatenschnitt vom 26.06.2023) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
<b>Morbidität</b>				
<b>DFS*</b>	15/130 (11,5) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	50/127 (39,4) Median in Monaten [95 %-KI]: 41,3 [28,5; n.e.]	HR <sup>a</sup> : 0,24 [0,13; 0,43] <b>p<sup>b</sup> &lt; 0,0001</b>	Hinweis auf einen <b>erheblichen Zusatznutzen</b>
Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zum Kontrollarm klinisch hoch relevant und statistisch signifikant um 76 % gesenkt.				
<u>Ergänzende Analysen zum DFS</u>				
<i>DFS-Rate*</i>	<i>15/130 (11,5)</i>	<i>50/127 (39,4)</i>	<i>RR<sup>c</sup>: 0,29 [0,17; 0,49] p<sup>d</sup> &lt; 0,0001</i>	
<i>Art der Rezidive</i>				
<i>Lokales Rezidiv</i>	<i>8/130 (6,2)</i>	<i>20/127 (15,7)</i>	<i>-</i>	
<i>Regionales Rezidiv</i>	<i>5/130 (3,8)</i>	<i>12/127 (9,4)</i>	<i>-</i>	
<i>Fernrezidiv</i>	<i>5/130 (3,8)</i>	<i>27/127 (21,3)</i>	<i>-</i>	
<i>Neues primäres NSCLC</i>	<i>1/130 (0,8)</i>	<i>0/127 (0,0)</i>	<i>-</i>	
Die DFS-Rate (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) ist durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie statistisch signifikant um 71 % reduziert. Fernrezidive traten mehr als fünf Mal häufiger im Kontrollarm als im Alectinib-Arm auf.				
<b>ZNS-DFS*</b>	5/130 (3,8) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	18/127 (14,2) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR <sup>a</sup> : 0,22 [0,08; 0,58] <b>p<sup>b</sup> = 0,0009</b>	
Durch die Therapie mit Alectinib konnte eine statistisch signifikante und erhebliche Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos von 78 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden. ZNS-Rezidive traten im Kontrollarm fast viermal häufiger auf als im Alectinib-Arm.				
<b>EQ-5D VAS**e (MID 15; Klinisch relevante Verschlechterung zu Woche 12)</b>	16/119 (13,4)	12/96 (12,5)	RR <sup>c</sup> : 1,15 [0,58; 2,28] p <sup>d</sup> = 0,6917	
Es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum subjektiven Gesundheitszustand zwischen den Studienarmen feststellen.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
<b>Mortalität</b>				
OS*	2/130 (1,5) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	4/127 (3,1) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR <sup>a</sup> : 0,46 [0,08; 2,52] p <sup>b</sup> = 0,3603	Hinweis auf einen <b>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b>
Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos durch eine Therapie mit Alectinib um 54 % im Vergleich zum Kontrollarm.				
<b>Verträglichkeit***</b>				
<b>Allgemeine Verträglichkeit</b>				Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Patienten mit UE	126/128 (98,4)	112/120 (93,9)	HR <sup>f</sup> : 0,86 [0,65; 1,14] p <sup>b</sup> = 0,2912	
Patienten mit UE ≥ Grad 3	38/128 (29,7)	37/120 (30,8)	HR <sup>f</sup> : 0,50 [0,29; 0,85] <b>p<sup>b</sup> = 0,0088</b>	
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	37/128 (28,9)	35/120 (29,2)	HR <sup>f</sup> : 0,50 [0,29; 0,86] <b>p<sup>b</sup> = 0,0115</b>	
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	4/128 (3,1)	5/120 (4,2)	HR <sup>f</sup> : 0,19 [0,02; 1,60] p <sup>b</sup> = 0,0857	
<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	0/128 (0,0)	0/120 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	
Patienten mit SUE	17/128 (13,3)	10/120 (8,3)	HR <sup>f</sup> : 0,32 [0,10; 1,04] <b>p<sup>b</sup> = 0,0477</b>	
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	7/128 (5,5)	15/120 (12,5)	HR <sup>f</sup> : 0,24 [0,08; 0,71] <b>p<sup>b</sup> = 0,0053</b>	
Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Alectinib und werden durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut beherrscht. Es wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Es traten keine UE Grad 5 auf in der Studie auf. Im Vergleich mit der platinbasierten Chemotherapie war das Verträglichkeitsprofil von Alectinib deutlich und signifikant überlegen. Das Risiko des Auftretens schwerer bzw. schwerwiegender UE war halbiert, bzw. um 68 % reduziert.				
<b>Spezifische Verträglichkeit</b>				
Patienten mit AESI: Die in dieser Studie aufgetretenen AESI waren größtenteils von milder oder moderater Ausprägung und entsprachen den bekannten wirkstoffspezifischen Risiken von Alectinib. Sie entsprachen in ihrer Häufigkeit den Angaben in der Fachinformation. Zudem waren sie mehrheitlich reversibel.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (Klinisch relevante Verschlechterung zu Woche 12)</b>				
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2<sup>e</sup></i>				Hinweis auf einen <b>erheblichen Zusatznutzen</b>
Mentaler Gesundheits- zustand (MCS; MID 9,6)	8/109 (7,3)	22/91 (24,2)	RR <sup>c</sup> : 0,30 [0,14; 0,65] p <sup>d</sup> = <b>0,0019</b>	
Körperlicher Gesundheitszustand (PCS; MID 9,4)	7/109 (6,4)	5/91 (5,5)	RR <sup>c</sup> : 1,37 [0,45; 4,17] p <sup>d</sup> = 0,5756	
Beim Vergleich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des mentalen Gesundheitszustands zeigt sich im Alectinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm bei signifikant weniger Patienten (dreimal weniger) eine Verschlechterung (Risikoreduktion um 70 %). Die Ergebnisse hinsichtlich des körperlichen Gesundheitszustandes zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen des Studienarmen.				
<b>Zusatznutzen insgesamt</b>				<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<p>*ITT-Population</p> <p>**PRO-Population; Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen.</p> <p>***SAF-Population</p> <p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB <math>\geq</math> 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB <math>\geq</math> 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Responderanalyse: Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung</p> <p>f: Unstratifizierte Analyse</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Patienten mit einem NSCLC in den frühen Stadien IB (Tumor  $\geq 4$  cm) – IIIA (nach UICC/AJCC Kriterien, Version 7) besteht grundsätzlich ein kurativer Therapieanspruch, insbesondere nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors. Da jedoch nach der vollständigen Tumoresektion weiterhin ein hohes Rezidivrisiko vorliegt, besteht zusätzlich die Indikation für eine adjuvante Therapie. Seit der Einführung der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie gab es für ALK-positive Patienten lange Zeit keine Therapiefortschritte. Trotz adjuvanter Chemotherapie treten bei fast der Hälfte der Patienten innerhalb von 3 Jahren Rezidive auf, die eine zumeist belastende Folgetherapie notwendig machen. Die betroffenen Patienten befinden sich nun im Allgemeinen in einer palliativen Situation ohne Hoffnung auf Heilung und die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Der gegen ALK gerichtete und als Monotherapie verabreichte Inhibitor Alectinib bietet die Möglichkeit, nach der Operation im Körper verbliebene Tumorzellen zielgerichtet zu beseitigen und ein Wiederauftreten des Lungenkrebses zu verhindern. Im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie ermöglicht er für Patienten mit einem positiven ALK-NSCLC-Status einen sehr viel präziseren, auf die Treiberalteration ausgerichteten und damit effektiveren Ansatz bei gleichzeitiger Vermeidung der für die Chemotherapie typischen Toxizität. Ein besonderer Vorteil von Alectinib ist zudem seine hohe ZNS-Gängigkeit und die Tatsache, dass Alectinib kein Substrat des aktiven Efflux-Transportproteins P-Glykoproteins (P-gp) und Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP) ist, sodass im ZNS eine hohe Wirkstoffkonzentration aufrechterhalten wird.

Mit der Zulassungserweiterung von Alectinib für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC und hohem Risiko für ein Rezidiv steht Patienten mit dieser Treiberalteration erstmals eine zielgerichtete Therapiemöglichkeit auch in den frühen Stadien als Monotherapie zur Verfügung. Alectinib verbessert die Aussicht auf Heilung deutlich: Das Auftreten von Rezidiven, einschließlich von ZNS-Rezidiven, wird verhindert und es zeigt sich bereits zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts ein deutlicher Trend zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Dementsprechend attestiert das CHMP Alectinib einen signifikanten klinischen Nutzen gegenüber bereits existierenden Therapie-Optionen und einen bedeutsamen Beitrag zur Versorgung der Patienten. Alectinib wird daher bereits in der NCCN-Leitlinie als präferierte Behandlungsoption empfohlen.

**Morbidität**

In der Studie ALINA zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben: Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde durch Alectinib signifikant um 76 % verringert. Die weiteren, ergänzend dargestellten Analysen bestätigen diesen Vorteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. ZNS-Rezidive, die eine häufige Komplikation bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC darstellen, traten im Kontrollarm fast viermal häufiger auf im Vergleich zum Alectinib-Arm. Das Wiederauftreten der Erkrankung, insbesondere in Form von Fernmetastasen im ZNS, ist für die betroffenen Patienten besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch endgültig gescheitert ist. Durch die Behandlung mit Alectinib konnte eine statistisch signifikante Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos um 78 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden.

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life - 5 Dimensions (EQ-5D) erfasst. Für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsräumen.

Für die Endpunktkategorie **Morbidität** wird basierend auf dem erheblichen und klinisch hoch relevanten Vorteil im Alectinib-Arm in Bezug auf das DFS einschließlich des ZNS-DFS sowie weiterer ergänzender Analysen ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

### **Mortalität**

In Bezug auf das Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts insgesamt 6 Todesfälle (2 im Alectinib-Arm und 4 im Kontrollarm) aufgetreten, wobei sich in der TTE-Analyse bereits eine Halbierung des Sterberisikos (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,08; 2,52]) abzeichnet. Dies deutet darauf hin, dass die erhebliche Reduzierung des Rezidivrisikos auch einen Effekt auf das Gesamtüberleben hat.

Daraus resultiert ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen, der in Anbetracht der Unreife der Daten zum Gesamtüberleben **nicht quantifizierbar** ist.

### **Verträglichkeit**

Auch in Bezug auf die Verträglichkeit ist eine Therapie mit Alectinib dem bisherigen Therapiestandard deutlich und klinisch relevant überlegen. Das Risiko des Auftretens schwerer UE wurde durch Alectinib halbiert, bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sogar um 68 % reduziert. Zudem zeigte sich trotz der deutlich längeren Behandlungsdauer unter Alectinib ein signifikanter Vorteil in Bezug auf Therapieabbrüche (5,5 % vs. 12,5 %). Ansonsten entsprechen die aufgetretenen UE dem bekannten Sicherheitsprofil von Alectinib und werden durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut beherrscht. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.

Für die Endpunktkategorie **Verträglichkeit** wird daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen beansprucht.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short Form-36 (SF-36) v2**

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen. Für die Funktionsskala Körperlicher Gesundheitszustand (PCS) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die Funktionsskala Mentaler Gesundheitszustand (MCS) zeigte sich bezüglich des Anteils an Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung ein erheblicher Vorteil für die Patienten im Alectinib-Arm. Unter Alectinib war das Risiko einer Verschlechterung des Mentalen Gesundheitszustandes signifikant um mehr als zwei Drittel reduziert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt damit die erheblich bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie wider. Diese ist für die Patienten unmittelbar erfahrbar und hoch relevant.

Für die Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** wird auf Grund der im Zeitraum von 12 Wochen beobachteten bedeutenden Unterschiede daher ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

### **FAZIT:**

**In der Gesamtschau zeigt sich für Alectinib ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.**

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für eine adjuvante Behandlung mit Alectinib umfasst erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach vollständiger Tumoresektion. Entsprechend den Abschnitten 4.1 und 5.1 der Alecensa® Fachinformation erfolgt die Therapie mit Alectinib bei einem positiven ALK-Status direkt im Anschluss an die Operation und es findet zuvor keine Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie statt.

Etwa 5 % der Patienten mit einem NSCLC weisen ein aus einer Translokation entstandenes ALK-Fusionsgen auf. Die ALK-Translokation tritt häufiger bei Adenokarzinomen als bei Plattenepithelkarzinomen auf, wobei sie zumeist nicht gemeinsam mit anderen zielgerichtet therapierbaren Treiberalterationen wie z.B. der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutationen oder der Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog G12C (KRAS)-Mutation vorkommt. Die Patienten sind häufig deutlich jünger, weiblich und zum großen Teil Nicht- bzw. Nie-Raucher. Insofern sind diese Patienten als eine besondere Population innerhalb der Patientenpopulation mit einem NSCLC im frühen Stadium zu betrachten.

Allgemein ist in den frühen Stadien des NSCLC die Tumorausbreitung auf die umliegenden Lymphknoten oder angrenzenden Strukturen der Lunge beschränkt. Eine Fernmetastasierung liegt nicht vor. Durch die vollständige Resektion des Tumors besteht ein kurativer Therapieanspruch. Um die Tumorfreiheit zu sichern, erhielten die Patienten mit hohem Rezidivrisiko im Anschluss an die Operation bislang eine adjuvante Chemotherapie, um verbleibende Tumorzellen zu eliminieren. Ab dem postoperativen Stadium IB (Tumor  $\geq$  4 cm) nach UICC-Version 7 bzw. ab dem Stadium IIA nach UICC-Version 8 bestand vor Zulassung von Alectinib die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Mit der Zulassung von Alectinib als Monotherapie kann auf diese bei Vorliegen eines ALK-positiven NSCLC-Status nun gänzlich verzichtet werden.

Die Erläuterungen zur Definition des hohen Rezidivrisikos für das Anwendungsgebiet sind unter Abschnitt 5.1 der Alecensa®-Fachinformation aufgeführt und umfassen Patienten im postoperativen Stadium IB (Tumor  $\geq$  4 cm) – IIIA nach UICC-Version 7. Zur Anwendung auf die aktuell gültige UICC-Version werden in der Alecensa®-Fachinformation die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entsprechenden Tumorbeschreibungen in Bezug auf Größe, Lage und Infiltration umliegender Gewebe des Tumors sowie den Lymphknotenstatus unabhängig von den Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Deskriptoren und Stadien dargelegt. Aufgrund der aktuell geltenden UICC-Klassifikation nach der 8. Version ergeben sich zwar Unterschiede in der Stadieneinteilung, jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Indikation für eine adjuvante Chemotherapie, welche durch das hohe Rezidivrisiko begründet ist. Die Therapie mit Alectinib kommt für solche Patienten in Betracht, bei denen vor Beginn der Behandlung mittels eines validierten Tests ein positiver ALK -Status festgestellt worden ist.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Im Anwendungsgebiet der frühen Stadien des NSCLC besteht, vor allem durch die erfolgreiche vollständige Tumoresektion, ein kurativer Therapieanspruch.

Trotz pathologisch bestätigter vollständiger Tumoresektion treten Rezidive auf. Durch das Auftreten eines Rezidivs geht in der Regel das kurative Therapieziel verloren und die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich. Die Vermeidung von Rezidiven und die damit verbundene Verlängerung der Überlebenszeit sind bedeutende Therapieziele einer adjuvanten systemischen Therapie.

Die Resektion des Tumors und die adjuvante Chemotherapie haben das Behandlungsergebnis in den frühen Stadien des NSCLC verbessert, jedoch stagnierte die Entwicklung für annähernd zwei Jahrzehnte. Mit der Zulassung von Atezolizumab konnte zwischenzeitlich für Patienten ohne Treiberalterationen ein bedeutender Therapiefortschritt erzielt werden. Für Patienten mit Treiberalterationen gelang dies bislang nur bei Vorliegen einer EGFR-Mutation durch die Zulassung von Osimertinib. Für Patienten mit einer ALK-Fusion war jedoch bis zur Zulassung von Alectinib eine platinbasierte Chemotherapie weiterhin der empfohlene Therapiestandard.

Nach adjuvanter Chemotherapie erleidet fast die Hälfte der Patienten innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv, was in der Regel eine Heilung unmöglich macht. Patienten mit einem NSCLC und insbesondere jene mit einem ALK-positiven Tumor sind überproportional häufig von einer Metastasierung ins zentrale Nervensystem (ZNS) betroffen. Damit einhergehend weisen sie einen ungünstigen klinischen Verlauf mit Einschränkungen der Lebensqualität, der neurologischen kognitiven Funktion und des Überlebens auf. Die Vermeidung von Rezidiven und insbesondere der für die weitere Prognose relevanten Fernmetastasierung ins ZNS stellen daher essenzielle Therapieziele im Anwendungsgebiet dar. Die frühe Diagnose Lungenkrebs und eine effektive Behandlung zur Reduktion des Rezidivrisikos sind somit die relevanten Ansätze, um bei einem möglichst großen Anteil Patienten eine Heilung zu erreichen.

Mit Alectinib steht Patienten mit einem vollständig resezierten ALK-positiven NSCLC nun erstmals eine zielgerichtete, spezifisch auf die Treiberalteration zugeschnittene adjuvante

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie zur Verfügung, die das Rezidivrisiko bei sehr guter Verträglichkeit unter Erhalt der Lebensqualität um drei Viertel reduziert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.	230 - 452
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic lymphoma kinase); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small cell lung cancer)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion.	Erheblich	230 - 452
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.	73.480,50 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.	Systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel</li> <li>oder</li> <li>• Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin</li> <li>oder</li> <li>• Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed</li> <li>oder</li> <li>• Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbin</li> <li>oder</li> <li>• Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel</li> </ul>	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion.	<b>2.816,05 € - 6.908,51 €</b>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)</p> <p>Die Jahrestherapiekosten der verschiedenen Therapieregime sind detailliert im Modul 3A aufgeführt. Im Modul 1 wird das Minimum-Maximum über alle Therapieregime hinweg dargestellt.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Alecensa<sup>®</sup> muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat, eingeleitet und überwacht werden.

### Dosierung

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<sup>®</sup> festgestellt worden sein.

Die empfohlene Dosierung von Alecensa<sup>®</sup> beträgt 600 mg (vier Kapseln à 150 mg) zweimal täglich, die zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg).

Patienten mit zugrunde liegender schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollen eine Anfangsdosis von 450 mg zweimal täglich erhalten, die zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 900 mg).

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

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sind bezüglich einer ILD/Pneumonitis, Hepatotoxizität, und Bradykardie zu überwachen. In den zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Alecensa<sup>®</sup> wurden Myalgien oder Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, über unerklärliche Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit oder Schwächegefühl zu berichten. Bei Verdacht auf eine hämolytische Anämie sind entsprechende Laboruntersuchungen einzuleiten. Angaben zu Dosisreduktionen oder dem dauerhaften

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Abbruch der Behandlung bei nachgewiesener ILD/Pneumonitis, Hepatotoxizität, Bradykardie, schwerer Myalgie und Erhöhung der CPK sowie hämolytischer Anämie sind dem jeweiligen Abschnitt der Fachinformation zu entnehmen. Bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, sollte das Absetzen von Alecensa® in Betracht gezogen werden. Aufgrund berichteter Lichtempfindlichkeit sind die Patienten anzuweisen, während der Anwendung und noch mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung längere Sonnenexpositionen zu vermeiden. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem kongenitalen Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa® und CYP3A-Induktoren bzw. CYP3A-Inhibitoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren oder starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa® und Protonenpumpeninhibitoren oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Für gleichzeitig angewendete CYP3A-Substrate ist keine Dosisanpassung erforderlich. Das Risiko einer Induktion von CYP2B6 und Pregnan-X-Rezeptor(PXR)-regulierten Enzymen, abgesehen von CYP3A4, kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa® und P-gp-Substraten bzw. BCRP-Substraten wird eine angemessene Überwachung empfohlen.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit Alecensa eine Schwangerschaft zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die Alecensa erhalten, müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Alectinib bei Schwangeren. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Alectinib bei Verabreichung an Schwangere den Fetus schädigen.

Patientinnen, die während der Anwendung oder bis zu 3 Monate nach der letzten Dosis von Alecensa schwanger werden, müssen ihren Arzt kontaktieren und auf die potenzielle Schädigung des Fetus hingewiesen werden.

Es ist nicht bekannt, ob Alectinib und/oder seine Metabolite in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Alecensa sollte nicht gestillt werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt, um die Auswirkung von Alectinib zu untersuchen. In allgemeinen Toxizitätsstudien wurden keine Nebenwirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Alecensa hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen geboten, da bei Patienten während der Anwendung von Alecensa symptomatische Bradykardie (z. B. Synkope, Schwindel, Hypotonie) oder Sehstörungen auftreten können.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.