

Alectinib (NSCLC, adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-73

Version: 1.0

Stand: 11.10.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1868

DOI: 10.60584/A24-73

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Alectinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.07.2024

Interne Projektnummer

A24-73

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-73>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-73>.

Schlagwörter

Alectinib, Karzinom – Nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03456076

Keywords

Alectinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03456076

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Erika Baumbach
- Katharina Frangen
- Claudia Kapp
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Mattea Patt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Alectinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastische Lymphomkinase-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Risiko für ein Rezidiv.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ALINA.....	I.14
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur	I.20
I Anhang A Suchstrategien.....	I.21
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie ALINA.....	I.22
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.26

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib	I.6
Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib	I.11
Tabelle 5: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie.....	I.23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie	I.24

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CE	Conformité Européenne
DFS	krankheitsfreies Überleben
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union for International Cancer Control

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alectinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Risiko für ein Rezidiv.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^c , für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB^c) und ▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^c nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt.
c. Die Fachinformation von Alectinib stellt bei der Definition zum hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumoresektion auf die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie ALINA (Stadien IB T ≥ 4 cm bis IIIA nach UICC 7) ab. Nach Stadienklassifikation in der 8. Edition UICC sind für das Stadium IB nur noch die Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Tumorgöße von exakt 4 cm aufweisen.
d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.).
ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA entsprechend Tabelle 2 festgelegt. angepasst. Gemäß den Angaben des pU hat am 13.06.2024 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden, das abschließende Ergebnis dieser Beratung stand zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aber noch aus, sodass die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt werden konnte. Der pU weicht folglich von der Festlegung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er mit Verweis auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2018 eine systemische antineoplastische

Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie mit Vinorelbin, Gemcitabin, Pemetrexed, Docetaxel oder Paclitaxel als Vergleichstherapie benennt. Bei Unverträglichkeiten gegenüber Cisplatin könne dieser Wirkstoff durch Carboplatin ersetzt werden. Der pU begründet die Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Vergleichstherapie unter anderem damit, dass das präferierte Schema die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed sei und alternativ hauptsächlich Vinorelbin infrage käme.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2). Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung der 2 Fragestellungen nachfolgend gemeinsam.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ALINA zum Vergleich von Alectinib mit einer platinbasierten Chemotherapie identifiziert. Der pU zieht die Gesamtpopulation dieser Studie zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die vom pU vorgelegte Studie ALINA ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Für Fragestellung 1 liegt dies darin begründet, dass im Vergleichsarm der Studie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die vom pU herangezogene Gesamtpopulation nicht umgesetzt wurde. Für eine Teilpopulation der Studie ALINA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zwar umgesetzt, jedoch geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, dass die Zuordnung zu den verschiedenen Behandlungsoptionen im Vergleichsarm vor der Randomisierung erfolgt ist. Die Bildung einer für die Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation ist in diesem Fall nicht möglich, da dies zu einem Bruch der Randomisierung führen würde (zur detaillierten Begründung siehe nachfolgende Abschnitte). Zur Beantwortung der Fragestellung 2 ist die Studie ALINA ebenfalls nicht geeignet, da keine Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder für die diese nicht geeignet ist, und damit der Fragestellung entsprechen.

Nachfolgend werden die vom pU vorgelegte RCT ALINA und anschließend die Gründe für die fehlende Eignung für die Nutzenbewertung beschrieben.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ALINA

Die Studie ALINA ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Alectinib und einer platinbasierten Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung des ALK-positiven NSCLC nach vollständiger Tumorresektion.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Resektion eines histologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB (Tumorgröße ≥ 4 cm) bis IIIA gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der UICC eingeschlossen. Zudem musste die ALK-Positivität nachgewiesen sein. Für die Patientinnen und Patienten musste zudem eine platinbasierte Chemotherapie gemäß lokaler Zulassung oder Leitlinien geeignet sein und sie mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 257 Patientinnen und Patienten zufällig entweder einer Behandlung mit Alectinib (N = 130) oder einer platinbasierten Chemotherapie (N = 127) zugeteilt.

Die Behandlung mit Alectinib erfolgt gemäß den Angaben in der Fachinformation. Im Vergleichsarm konnte die Prüffärztin oder der Prüfarzt zwischen einer Therapie mit Cisplatin und Vinorelbin bzw. Gemcitabin bzw. Pemetrexed wählen. Bei inakzeptabler Toxizität konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise darauf, dass die Auswahl der Therapie vor der Randomisierung erfolgte.

Der primäre Endpunkt der Studie ALINA ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Studie ALINA für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegte Studie ALINA ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies wird nachfolgend erläutert.

Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums festgelegt. Im Vergleichsarm der Studie ALINA bestand die Wahl zwischen einer Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Gemcitabin oder Pemetrexed. Bei inakzeptabler Toxizität konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Beobachtendes Abwarten und eine platinbasierte Chemotherapie mit Paclitaxel waren in der Studie ALINA keine Optionen. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist entsprechend nur für den Teil der Patientinnen und Patienten umgesetzt, die Cisplatin + Vinorelbin erhielten.

Die anderen in der Studie ALINA eingesetzten Kombinationen sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

21 (17 %) Patientinnen und Patienten erhielten eine Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Patientinnen und Patienten wären somit von der Fragestellung 1 umfasst. Eine Auswertung, die im Vergleichsarm ausschließlich diese Patientinnen und Patienten umfasst, liegt jedoch nicht vor und wäre zudem auch nicht sachgerecht, da aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, dass die Auswahl der Therapie vor der Randomisierung erfolgte. Ein Vergleich basierend auf allen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nur mit den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die eine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhalten haben, ist nicht sachgerecht, da dies zu einem Bruch der Randomisierung führen würde. Die Studie ALINA ist damit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Alectinib für Fragestellung 1 zu treffen.

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 ist die Studie ALINA ebenfalls nicht geeignet, da keine Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder für die diese nicht geeignet ist, und damit der Fragestellung entsprechen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für beide Fragestellungen nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib.

Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^c , für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB^c) und ▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^c nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	Beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt.
 c. Die Fachinformation von Alectinib stellt bei der Definition zum hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion auf die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie ALINA (Stadien IB T ≥ 4 cm bis IIIA nach UICC 7) ab. Nach Stadienklassifikation in der 8. Edition UICC sind für das Stadium IB nur noch die Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Tumorgöße von exakt 4 cm aufweisen.
 d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.).

ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Risiko für ein Rezidiv.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^c , für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB^c) und <ul style="list-style-type: none"> ▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^c nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt. c. Die Fachinformation von Alectinib [2] stellt bei der Definition zum hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion auf die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie ALINA (Stadien IB T ≥ 4 cm bis IIIA nach UICC 7) ab. Nach Stadienklassifikation in der 8. Edition UICC sind für das Stadium IB nur noch die Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Tumorgöße von exakt 4 cm aufweisen. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.).</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA entsprechend Tabelle 4 festgelegt. Gemäß den Angaben des pU hat am 13.06.2024 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden, das abschließende Ergebnis dieser Beratung stand zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aber noch aus, sodass die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt werden konnte. Der pU weicht folglich von der Festlegung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er mit Verweis auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2018 [3] eine systemische antineoplastische Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie mit Vinorelbin, Gemcitabin, Pemetrexed, Docetaxel oder Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet benennt. Bei Unverträglichkeiten gegenüber Cisplatin könne dieser Wirkstoff durch Carboplatin ersetzt werden. Der pU begründet die Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Vergleichstherapie unter anderem damit, dass das präferierte Schema die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed sei und alternativ hauptsächlich Vinorelbin infrage käme (siehe dazu Abschnitt I 3.2).

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4). Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung der 2 Fragestellungen nachfolgend gemeinsam.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Alectinib (Stand zum 06.05.2024)
- bibliografische Recherche zu Alectinib (letzte Suche am 06.05.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Alectinib (letzte Suche am 29.05.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Alectinib (letzte Suche am 29.05.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Alectinib (letzte Suche am 09.07.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU die RCT ALINA [4-7] zum Vergleich von Alectinib mit einer platinbasierten Chemotherapie identifiziert. Der pU zieht die Gesamtpopulation dieser Studie zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die vom pU vorgelegte Studie ALINA ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Für Fragestellung 1 liegt dies darin begründet, dass im Vergleichsarm der Studie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die vom pU herangezogene Gesamtpopulation nicht umgesetzt wurde. Für eine Teilpopulation der Studie ALINA ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zwar umgesetzt, jedoch geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, dass die Zuordnung zu den verschiedenen Behandlungsoptionen im Vergleichsarm vor der Randomisierung erfolgt ist. Die Bildung einer für die Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation ist in diesem Fall nicht möglich, da dies zu einem Bruch der Randomisierung führen würde (zur detaillierten Begründung siehe nachfolgende Abschnitte). Zur Beantwortung der Fragestellung 2 ist die Studie ALINA ebenfalls nicht geeignet, da keine Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder für die diese nicht geeignet ist, und damit der Fragestellung entsprechen.

Nachfolgend werden die vom pU vorgelegte RCT ALINA und anschließend die Gründe für die fehlende Eignung für die Nutzenbewertung beschrieben. Die Charakteristika der vom pU vorgelegten Studie ALINA sowie die Patientencharakteristika sind in Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8 in I Anhang B dargestellt.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ALINA

Die Studie ALINA ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Alectinib und einer platinbasierten Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung des ALK-positiven NSCLC nach vollständiger Tumorresektion.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten 4 bis 12 Wochen nach vollständiger Resektion eines histologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB (Tumorgröße ≥ 4 cm) bis IIIA gemäß der 7. Auflage der Staging-Kriterien der UICC eingeschlossen. Zudem musste die ALK-Positivität mit einem von der Food and Drug Administration (FDA) und Conformité Européenne (CE) gekennzeichnetem Test nachgewiesen sein. Für die Patientinnen und Patienten musste zudem eine platinbasierte Chemotherapie gemäß lokaler Zulassung oder Leitlinien geeignet sein und sie mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Eine vorherige Strahlentherapie war nur erlaubt, sofern es sich um eine neoadjuvante Strahlentherapie handelte und diese mindestens 4 Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation beendet war. Vorherige systemische Tumortherapien waren verboten mit der Ausnahme von Therapien früher Erkrankungsstadien, wobei die letzte Dosis mehr als 5 Jahre vor Studieneinschluss verabreicht sein musste.

Insgesamt wurden 257 Patientinnen und Patienten zufällig entweder einer Behandlung mit Alectinib (N = 130) oder einer platinbasierten Chemotherapie (N = 127) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Tumorstadium (IB [T ≥ 4 cm] vs. II vs. IIIA) sowie der Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch).

Die Behandlung mit Alectinib erfolgt gemäß den Angaben in der Fachinformation [2]. Im Vergleichsarm konnte die Prüffärztin oder der Prüfarzt zwischen einer Therapie mit Cisplatin und Vinorelbin bzw. Gemcitabin bzw. Pemetrexed wählen. Angaben zu Auswahlkriterien für die verschiedenen Therapieoptionen liegen jedoch nicht vor. Bei inakzeptabler Toxizität konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise darauf, dass die Auswahl der Therapie vor der Randomisierung erfolgte. Ein regelhafter Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Alectinib ist in der Studie ALINA nicht vorgesehen. In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien.

Der primäre Endpunkt der Studie ALINA ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Studie ALINA für die Nutzenbewertung beider Fragestellungen nicht geeignet

Die vom pU vorgelegte Studie ALINA ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Dies wird nachfolgend erläutert.

Der G-BA hat für Fragestellung 1 eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums festgelegt. Im Vergleichsarm der Studie ALINA bestand die Wahl zwischen einer Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Gemcitabin oder Pemetrexed. Bei inakzeptabler Toxizität konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Beobachtendes Abwarten und eine platinbasierte Chemotherapie mit Paclitaxel waren in der Studie ALINA keine Optionen. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist entsprechend nur für den Teil der Patientinnen und Patienten umgesetzt, die Cisplatin + Vinorelbin erhielten. Die anderen in der Studie ALINA eingesetzten Kombinationen sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

21 (17 %) Patientinnen und Patienten erhielten eine Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 6). Diese Patientinnen und Patienten wären somit von der Fragestellung 1 umfasst. Eine Auswertung, die im Vergleichsarm ausschließlich diese Patientinnen und Patienten umfasst, liegt jedoch nicht vor und wäre zudem auch nicht sachgerecht, da aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, dass die Auswahl der Therapie vor der Randomisierung erfolgte. Eine Zuteilung zur Therapie vor der Randomisierung wäre möglich gewesen, indem beispielsweise für alle Patientinnen und Patienten vor Randomisierung festgelegt worden wäre, welche Therapie sie im Falle der Zuteilung in den Vergleichsarm erhalten würden. Ein Vergleich basierend auf allen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nur mit den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die eine Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhalten haben, ist nicht sachgerecht, da dies zu einem Bruch der Randomisierung führen würde.

Die Studie ALINA ist damit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Alectinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1) zu treffen.

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 ist die Studie ALINA ebenfalls nicht geeignet, da keine Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder für die diese nicht geeignet ist, und damit der Fragestellung entsprechen.

Tumorstadieneinteilung erfolgte nach der 7. Auflage der UICC-Klassifikation

Es ist anzumerken, dass die Stadieneinteilung des NSCLC in der Studie ALINA nach 7. Auflage der UICC-Klassifikation erfolgte. Im Dossier gibt der pU zusätzlich die Stadieneinteilung nach 8. Auflage der UICC-Klassifikation an. Zwischen UICC 7 und UICC 8 gibt es Unterschiede, die zu einer Änderung der Tumorklassifikation einiger Patientinnen und Patienten führen können [8]. Unproblematische Änderungen der Stadieneinteilung ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgöße > 4 cm, die nach UICC 7 dem Stadium IB zugeordnet wurden. Diese werden nun nach UICC 8 in Stadium II eingruppiert. Sie befinden sich damit weiterhin innerhalb der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung. Problematisch ist hingegen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgöße von T3-4 und einem Lymphknotenstatus von N2 basierend auf UICC 7 dem Stadium IIIA zugeteilt werden, nach UICC 8 jedoch dem Stadium IIIB. Damit sind sie nicht mehr von den Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. In der Studie ALINA haben allerdings nur 5 % der Patientinnen und Patienten ein NSCLC im Stadium IIIB nach UICC 8 und sind somit nicht mehr von den Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Dies bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv liegen für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für beide Fragestellungen nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^c , für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie ^d unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB^c) und <ul style="list-style-type: none"> ▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und ▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums	Zusatznutzen nicht belegt
2	adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^c nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA nach UICC 8 bestimmt.
 c. Die Fachinformation von Alectinib [2] stellt bei der Definition zum hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumoresektion auf die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie ALINA (Stadien IB T ≥ 4 cm bis IIIA nach UICC 7) ab. Nach Stadienklassifikation in der 8. Edition UICC sind für das Stadium IB nur noch die Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Tumorgöße von exakt 4 cm aufweisen.
 d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.).

ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie ALINA einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Roche Registration. Alecensa [online]. 2024 [Zugriff: 19.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-027. Alectinib zur Behandlung des (ALK)-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom [unveröffentlicht]. 2018.
4. Wu Y-L, Dziadziuszko R, Ahn JS et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2024; 390(14): 1265-1276. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532>.
5. Hoffmann-La Roche. A Study Comparing Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03456076>.
6. F. Hoffmann-La Roche. A phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB (tumors \geq 4 cm) to stage IIIa anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer [online]. [Zugriff: 18.07.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004331-37.
7. F. Hoffmann-La Roche. A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors \geq 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer; Study BO40336 (ALINA); Report No. 1118922; Primary CSR Clinical Report [unveröffentlicht]. 2023.
8. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Alectinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(alectinib OR CH5424802 OR RO5424802 OR AF-802) AND (NSCLC OR lung cancer)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(alectinib* OR CH5424802 OR RO5424802 OR AF802 OR CH-5424802 OR RO542-4802 OR AF-802 OR "CH 5424802" OR " RO542 4802" OR "AF 802") AND (lung* OR NSCLC)

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie ALINA

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ALINA	RCT, offen, parallel	Erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre) mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (≥ 4 cm) – IIIA ^b nach vollständiger Tumorresektion, mit ECOG-PS 0 oder 1	Alectinib (N = 130) platinbasierte Chemotherapie ^c (N = 127)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zum geplanten Behandlungsende <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alectinib: 24 Monate ▪ platinbasierte Chemotherapie: 4 Zyklen oder bis zum Rezidiv, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, oder Tod Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, oder Studienende	113 Zentren in: Ägypten, Australien, Bosnien und Herzegowina, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kasachstan, Österreich, Polen, Südkorea, Rumänien, Russland, Spanien, Türkei, Ukraine, Taiwan, Belarus, Thailand, Ungarn, USA Vereinigtes Königreich 08/2018–laufend Datenschnitt: 26.06.2023	primär: DFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Nach UICC/AJCC-Klassifikation 7. Auflage; Patientinnen und Patienten im Stadium IIIa N2, die nach Meinung der Prüferin / des Prüfers eine postoperative Strahlentherapie erhalten sollten, waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>c. Platin + Pemetrexed (n = 96; 76 %), Platin + Vinorelbin (n = 23; 18 %), Platin + Gemcitabin (n = 1; 1 %), 13 der Patientinnen und Patienten wechselten während der Behandlung von Cisplatin zu Carboplatin und 1 Patientin oder Patient erhielt Carboplatin ab Therapiebeginn (n = 12 [9 %] Carboplatin + Pemetrexed; n = 2 [2 %] Carboplatin + Vinorelbin), die restlichen Patientinnen und Patienten erhielten Cisplatin; 7 (6 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm haben keine Therapie begonnen.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; DFS: krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie	Intervention	Vergleich
ALINA	Alectinib 600 mg 2-mal täglich, oral (24 Monate)	platinbasierte Chemotherapie (4 Zyklen à 21 Tage): Cisplatin ^a 75 mg/m ² i. v. an Tag 1 + Vinorelbin 25 mg/m ² i. v. an Tag 1 und 8 oder Gemcitabin 1250 mg/m ² i. v. an Tag 1 und 8 oder: Pemetrexed 500 mg/m ² i. v. an Tag 1
Dosisanpassung: gemäß entsprechender Fachinformation		
Prämedikation:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminika, Antipyretika, Analgetika nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers ▪ vor und / oder nach der Verabreichung von Cisplatin: antiemetische Prophylaxe ▪ vor der Verabreichung von Pemetrexed: Steroide, Folsäure und Vitamin B12 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante Strahlentherapie zur NSCLC-Therapie^b ▪ systemische Tumortherapie^c ▪ ALK-Inhibitoren 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Begleittherapie nach lokalen Standards ▪ Paracetamol, Ibuprofen, Diphenhydramin, und / oder H2-Rezeptorantagonisten (z. B. Famotidin, Cimetidin) zur symptomatischen Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen ▪ bei schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktionen: supportive Therapie wie Sauerstoffsupplementierung, β_2-Sympathomimetika 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Immunsuppressiva, zytotoxische oder chemotherapeutische Mittel (außer Studienmedikation) ▪ bei Behandlung mit Pemetrexed: Probenecid und Vermeidung von NSAR ▪ systemische Tumortherapie ▪ andere Prüfpräparate (außer während der Nachbeobachtungszeit) ▪ Strahlentherapie / Radionuklidtherapie 		
<p>a. Im Falle einer inakzeptablen Toxizität konnte Cisplatin durch Carboplatin AUC 5 i. v. (+ Vinorelbin 25 mg/m² i. v. oder Gemcitabin 1000 mg/m² i. v.) bzw. AUC 5 oder 6 i. v. (+ Pemetrexed 500 mg/m² i. v.) ersetzt werden.</p> <p>b. Eine neoadjuvante Strahlentherapie war zulässig und musste mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen sein.</p> <p>c. Eine Tumortherapie für ein frühes Erkrankungsstadium mit kurativer Absicht war zulässig, sofern die letzte Dosis > 5 Jahre vor Studieneinschluss verabreicht wurde.</p>		
AUC: Fläche unter der Kurve; i. v.: intravenös; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Alectinib N^a = 130	Platinbasierte Chemotherapie N^a = 127
ALINA		
Alter [Jahre], MW (SD)	53 (13)	57 (11)
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	46 / 54
Abstammung, n (%)		
weiß	55 (42)	52 (41)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (< 1)	0 (0)
asiatisch	72 (55)	71 (56)
unbekannt	2 (2)	4 (3)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	72 (55)	65 (51)
1	58 (45)	62 (49)
Raucherstatus, n (%)		
niemals	84 (65)	70 (55)
aktuell	5 (4)	3 (2)
ehemalig	41 (32)	54 (43)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung [Monate], MW (SD)	2,2 (0,9)	2,2 (1,3)
Histologie, n (%)		
platteneithelial	6 (5)	3 (2)
nicht platteneithelial ^b	124 (95)	124 (98)
Tumorstadium nach UICC 7, n (%)		
IB	17 (13)	9 (7)
IIA	38 (29)	42 (33)
IIB	5 (4)	5 (4)
IIIA	70 (54)	71 (56)
Tumorstadium nach UICC 8, n (%)		
IB	6 (5)	5 (4)
IIA	11 (8)	4 (3)
IIB	40 (31)	44 (35)
IIIA	66 (51)	68 (54)
IIIB ^c	7 (5)	6 (5)
Therapieabbruch, n (%) ^d	18 (14 ^e)	12 (9 ^e)
Studienabbruch, n (%) ^f	7 (5)	16 (13)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Alectinib	Platinbasierte Chemotherapie
Charakteristikum	N^a = 130	N^a = 127
Kategorie		
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten</p> <p>b. In beiden Armen betrug der Anteil der Adenokarzinome unter den nicht-plattenepithelialen NSCLCs 96 %.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten in Stadium IIIB nach UICC 8 sind nicht von den Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst (siehe Abschnitt I 3.1)</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch aller Therapiekomponenten im Interventions- vs. Kontrollarm waren (eigene Berechnung; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rezidiv (6 % vs. 0 %), unerwünschte Ereignisse (5 % vs. 5 %). Darin enthalten sind 2 vs. 7 Patientinnen und Patienten, die die Therapie nie begonnen haben. Darüber hinaus haben 84 und 108 der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>e. eigene Berechnung; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten</p> <p>f. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (eigene Berechnung; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Patientenwunsch (4 % vs. 7 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (2 % vs. 4 %).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; w: weiblich</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Alecensa® 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® festgestellt worden sein.

Die empfohlene Dosierung von Alecensa® 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® erforderlich machen. Die Dosis von Alecensa® sollte abhängig von der Verträglichkeit in Schritten von 150 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Alecensa® 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® 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 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.

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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Literatur.....	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Alectinib [1]. Demnach ist Alectinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase(ALK)-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv indiziert.

Der pU definiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko entsprechend dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Alectinib [1] als Patientinnen und Patienten in den Stadien IB (Tumoren [T] \geq 4 cm) bis IIIA nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)
- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten getrennt nach den Fragestellungen 1 und 2 macht der pU in Modul 3 A keine Angaben.

Die Fachinformation von Alectinib [1] stellt bei der Definition zum hohen Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion auf die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie ALINA (Stadien IB T \geq 4 cm bis IIIA nach UICC 7) ab. Nach Stadienklassifikation in der 8. Edition UICC sind für das Stadium IB nur noch die Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Tumorgöße von exakt 4 cm aufweisen.

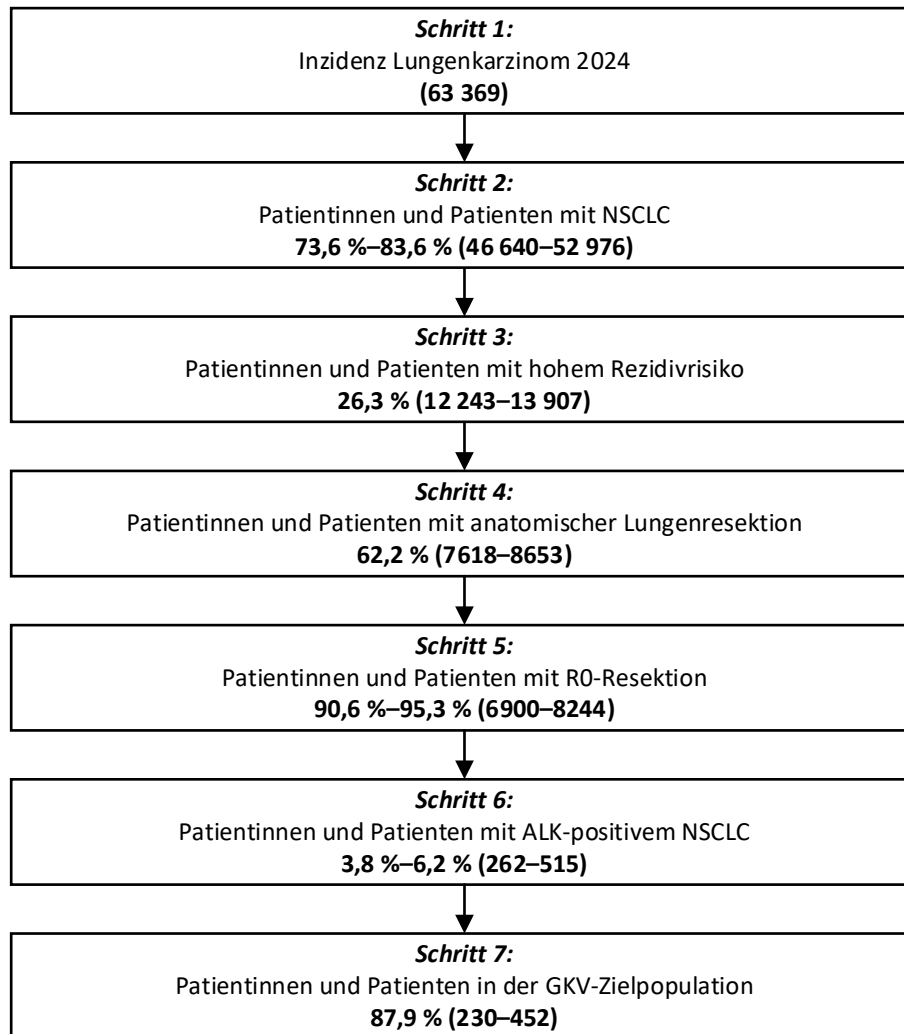
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU hebt den therapeutischen Bedarf an wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC hervor. Der pU beschreibt, dass bei der Erkrankung NSCLC trotz bestätigter vollständiger Resektion Rezidive häufig vorkommen. Patientinnen und Patienten mit ALK-positiven Tumoren seien überproportional häufig von einer Metastasierung ins Zentralnervensystem betroffen und wiesen damit einhergehend einen ungünstigen klinischen Verlauf auf.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges

Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R0-Resektion: vollständige Entfernung des Tumors bis ins gesunde Gewebe

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024 auf insgesamt 63 369 neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Hierzu extrapoliert er auf Grundlage von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) der Jahre 1999 bis 2019 die für Deutschland verfügbaren Inzidenzraten des Lungenkarzinoms, klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) und C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) [2] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Laut pU erfolgt dies – analog zur Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der

Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [3] – anhand der Joinpoint-Methode, bei der eine Prognose durch Fortschreibung der mittleren jährlichen Veränderung der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten je 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner seit der letzten Trendänderung erfolgt. Der pU ermittelt Inzidenzraten für die Jahre 2020 bis 2029. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgt laut pU mittels der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (Auswirkungen einer moderaten Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [4].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze entnimmt er dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [5]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 46 640 bis 52 976 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko

Wie in Abschnitt II 1.1 beschrieben stellt die Fachinformation [1] bei der Definition der Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko auf die Stadien IB ($T \geq 4$ cm) bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage ab. An dieser Definition des hohen Rezidivrisikos und dieser UICC-Auflage orientiert der pU sich auch in den nachfolgenden Schritten.

Für die Anteile der verschiedenen Stadien zieht der pU zunächst eine Publikation von Kraywinkel et al. heran [6]. In der Publikation wurde auf Daten derjenigen epidemiologischen Krebsregister zurückgegriffen, die nach Schätzung des ZfKD für den Erhebungszeitraum von 2003 bis 2014 einen Erfassungsgrad von mindestens 90 % aufweisen. Der pU entnimmt einer Auswertung in der Publikation zur Verteilung der Tumor-Stadien, klassifiziert nach der UICC, 7. Auflage zum Zeitpunkt der Diagnose des NSCLC in Deutschland für die Jahre 2013 bis 2014 folgende Anteilswerte je Stadium: IB: 6 %; IIA: 6 %; IIB: 5 %; IIIA: 13 %.

Um den Anteilswert des Stadiums IB (6 %) um diejenigen zu reduzieren, deren Tumoren < 4 cm groß sind, da für diese Patientinnen und Patienten gemäß der oben beschriebenen Definition des hohen Rezidivrisikos eine Therapie mit Alectinib nicht infrage kommt, zieht der pU zusätzlich eine Publikation von Chotalia et al. [7] heran. Diese stellt eine Auswertung auf Basis von Krebsregisterdaten aus den USA im Zeitraum von 2004 bis 2008 zu insgesamt 153 469 neu diagnostizierten NSCLC-Fällen dar. Der pU ermittelt darauf basierend einen Anteilswert von 37,5 % für Tumoren die mindestens 4 cm groß sind, an allen Tumoren mit einem Durchmesser bis 5,9 cm. Der pU multipliziert den Anteilswert von 37,5 % [7] mit dem Anteilswert von 6 % [6] für das Stadium IB, was abschließend insgesamt einen geschätzten Anteilswert von 2,3 % (eigene Berechnung) für das Stadium IB mit Tumoren ≥ 4 cm ergibt.

Insgesamt ermittelt der pU in Summe einen Anteilswert von 26,3 % (IB: 2,3 %; IIA: 6 %; IIB: 5 %; IIIA: 13 %) der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet er eine Anzahl von 12 243 bis 13 907 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Für die Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IB bis IIIA mit anatomischer Lungenresektion zieht der pU den Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2018 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2016 aus 46 Lungenkrebszentren enthält [8]. Die Anteilswerte je Stadium beziehen sich auf alle berichteten Primärfälle (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom; n = 18 483). Der pU begründet die Auswahl dieses spezifischen Berichtsjahres damit, dass im Kennzahlenjahr 2016 die Krankheitsstadien letztmalig gemäß der UICC, 7. Auflage klassifiziert wurden. Dem DKG-Bericht [8] entnimmt der pU zunächst die Anteilswerte je Stadium für das Stadium IB (ca. 76,5 %), für das Stadium IIA (ca. 76,3 %), für das Stadium IIB (ca. 69,6 %) und für das Stadium IIIA (ca. 46,8 %). Anschließend bildet er daraus den mittleren, nach den Fallzahlen in den Stadien IB bis IIIA laut DKG-Bericht [7] gewichteten Anteilswert in Höhe von 62,2 % und überträgt diesen auf das Ergebnis aus Schritt 3. Der pU ermittelt so eine Anzahl von 7618 bis 8653 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit R0-Resektion

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten weiter auf diejenigen ein, die eine vollständige Resektion des Tumors (R0-Resektion) erhalten haben. Hierfür gibt er eine Spanne von 90,6 % bis 95,3 % auf Basis von 2 Publikationen an [9,10].

Die Untergrenze ermittelt er auf Basis der Publikation von Smeltzer et al. [10] sowie dem zugehörigen Anhang der Publikation [11]. In die Studie wurden insgesamt 2047 Patientinnen und Patienten mit NSCLC eingeschlossen, die in 11 US-amerikanischen Krankenhäusern zwischen Januar 2009 und Januar 2016 eine Tumorresektion erhielten. Ausgeschlossen wurden außerdem u. a. Patientinnen und Patienten mit vorangegangener neoadjuvanter Therapie sowie Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der Tumorresektion verstarben. Dem Anhang entnimmt der pU, dass bei 1068 von 1179 Patientinnen und Patienten in den Stadien IB bis IIIA eine vollständige Tumorresektion erreicht wurde [11]. Dies entspricht einem Anteilswert von 90,6 %.

Die Obergrenze basiert auf der Auswertung von Osarogiagbon et al. [9] zu 112 998 Patientinnen und Patienten auf Grundlage einer US-amerikanischen Datenbank. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2004 und 2011 neu mit einem NSCLC in den Stadien I bis IIIA diagnostiziert und hatten eine Tumorresektion innerhalb von 6 Monaten ab Diagnose. Ausgeschlossen wurden u. a. jene, die innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion

verstorben sind. Der Publikation lässt sich entnehmen, dass 4,7 % der Patientinnen und Patienten keine vollständige Tumorresektion erreicht haben, woraus der pU im Umkehrschluss einen Anteilswert von 95,3 % derjenigen bestimmt, deren Tumor vollständig reseziert werden konnte.

Der pU überträgt die Anteilswerte auf das Ergebnis aus Schritt 4 und ermittelt so eine Anzahl von 6900 bis 8244 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf diejenigen mit einem ALK-positiven NSCLC ein. Für diesen Anteil gibt er eine Spanne von 3,8 % bis 6,2 % auf Basis von 2 Publikationen [12,13] an.

In die Studie von Chaft et al., auf Basis derer der pU die Untergrenze ermittelt [13], wurden insgesamt 764 Patientinnen und Patienten mit reseziertem NSCLC in den Stadien I bis III nach UICC, 7. Auflage eingeschlossen, die eine Mutation aus einer Auswahl verschiedener Mutationen aufweisen mussten (u. a. eine ALK-Mutation). Die Patientinnen und Patienten erhielten in 2 US-amerikanischen Krankenhäusern eine Resektion im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2012. Von den 764 Patientinnen und Patienten wiesen 29 ein ALK-positives NSCLC auf, was einem Anteilswert von 3,8 % entspricht.

Für die Obergrenze zieht der pU die Publikation von Blackhall et al. [12] heran, in der eine Auswertung auf Basis der European Thoracic Oncology Platform Lungscope iBiobank zu Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom beschrieben ist. Die in der Datenbank enthaltenen Patientinnen und Patienten wiesen ein reseziertes NSCLC in den Stadien I bis III auf, das im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2009 diagnostiziert wurde. Des Weiteren erfolgte bei den Patientinnen und Patienten eine Testung auf eine ALK-Mutation. Von insgesamt 1281 getesteten Patientinnen und Patienten wiesen 80 ein ALK-positives NSCLC auf, was einem Anteilswert von 6,2 % entspricht.

Der pU überträgt die Anteilswerte auf das Ergebnis aus Schritt 5 und ermittelt so eine Anzahl von 262 bis 515 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [14,15] ermittelt der pU eine Anzahl von 230 bis 452 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch mehrere Faktoren vor,

weswegen die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher zu bewerten ist. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko

In der Publikation von Kraywinkel et al. [6] wird darauf hingewiesen, dass nur in ca. 80 % der NSCLC-Fälle eine Zuordnung der Tumorstadien gemäß UICC vorgenommen werden konnte. Die Anteilswerte je Stadium würden möglicherweise anders ausfallen, sofern Angaben für diejenigen Fälle mit unbekanntem UICC-Stadium vorliegen würden.

Der pU definiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko ausgehend von den Tumorstadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage und orientiert sich dabei an Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1]. Mittlerweile ist jedoch die 8. UICC-Auflage verfügbar, durch die sich teilweise Änderungen in den Stadienklassifikationen (insbesondere in den Stadien IB und IIIA) und den Anteilswerten für die einzelnen Stadien ergeben. Dies führt zu Unsicherheit, die auch für die Schritte 4 und 5 zu berücksichtigen ist, weil dort ebenfalls Anteilswerte berücksichtigt wurden, die auf den Stadien der UICC, 7. Auflage basieren. Hierbei ist anzumerken, dass sich die nachfolgenden Anteilswerte (Anteil mit anatomischer Lungenresektion, Anteil mit R0-Resektion) ebenfalls in Abhängigkeit von der zugrunde gelegten UICC-Auflage unterscheiden können.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass die Reduktion des pU um diejenigen Patientinnen und Patienten mit Tumoren < 4 cm in Stadium IB, 7. Auflage auf Grundlage der von ihm vorgelegten Quelle [7] nicht trennscharf möglich ist. Dies ist einerseits dadurch begründet, dass bei seiner Berechnung (Anteilswert 37,5 %) im Zähler auch Tumoren > 4 cm enthalten sind. Zum anderen könnten sich im Nenner auch Fälle befinden, die ein UICC-Stadium außerhalb der vom pU für die Definition des hohen Rezidivrisikos herangezogenen Stadien aufweisen. Letztlich bleibt fraglich, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten mit Stadium IB, 7. Auflage eine Tumormgröße von exakt 4 cm aufweist.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Anteilswerte im Bericht der DKG [8] jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus wird der Anteilswert zu Stadium IB nicht nach jenen Patientinnen und Patienten differenziert, deren Tumoren < 4 cm bzw. ≥ 4 cm groß sind, weswegen im vom pU herangezogenen Anteilswert auch Patientinnen und Patienten mit einer Tumormgröße < 4 cm enthalten sein können, für die eine Therapie mit Alectinib gemäß der oben beschriebenen Definition des hohen Rezidivrisikos jedoch nicht infrage kommt. Dies gilt auch

für die nachfolgenden Schritte 5 und 6, in denen Anteilswerte für das Stadium IB bzw. das Stadium I herangezogen werden.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit R0-Resektion

In den vom pU herangezogenen Studien wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die innerhalb von 30 Tagen [10] bzw. 60 Tagen [9] nach der Tumorsektion verstarben. Der pU überträgt die Anteilswerte dennoch auf alle Patientinnen und Patienten mit Tumorsektion in Schritt 4. Dem aktuellen Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2024 (Kennzahlenjahr 2022) [16] ist für die postoperative 30-Tage-Letalität nach Resektionen lediglich ein geringer Anteilswert zu entnehmen (1,61 %), weswegen für diesen Aspekt nur von einem geringen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Anteilswerte auszugehen ist.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC

In den beiden Publikationen [12,13], die der pU heranzieht, sind Patientinnen und Patienten mit reseziertem NSCLC in den Stadien I bis III umfasst. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass in den Anteilswerten auch Stadien umfasst sind, die nicht von der oben beschriebenen Definition des hohen Rezidivrisikos umfasst sind (Stadien IA, IB [T < 4 cm] oder IIIB). Des Weiteren ist unklar, ob die in den Publikationen enthaltenen Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion aufweisen oder auch Patientinnen und Patienten in die Berechnung eingegangen sind, die keine vollständige Tumorsektion hatten und daher die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt möglicherweise nur eingeschränkt gegeben ist. Darüber hinaus gehen mit dem Heranziehen der Publikationen weitere Unsicherheiten einher: So basiert beispielsweise die Datengrundlage von Chaft et al. [13] nur auf 2 US-amerikanischen Krankenhäusern und Patientinnen und Patienten mit dem Vorliegen einer spezifischen Auswahl an Mutationen und in der Publikation von Blackhall et al. [12] werden ausschließlich Adenokarzinome und keine weiteren histologischen Subtypen betrachtet.

Des Weiteren ist beispielsweise den Tragenden Gründen des G-BA zu Atezolizumab [17] in der Indikation adjuvante Therapie des NSCLC (nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie) aus dem Jahr 2023 auch eine Spanne von 2,0 % bis 5,1 % für das ALK-positive NSCLC zu entnehmen. Vor diesem Hintergrund kann die Patientenzahl in diesem Schritt auch niedriger liegen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Der letzte Beschluss in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (ebenfalls adjuvante Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion, jedoch zusätzlich nach platinbasierter Chemotherapie und unter Einbezug weiterer abweichender Kriterien) stammt aus dem Verfahren zu Atezolizumab aus dem Jahr 2022 (Beschluss Anfang des Jahres 2023) [17,18]. Die in der Berechnung in den Tragenden Gründen ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten bis zum Schritt der R0-Resektion liegt im aktuellen Verfahren höher (6900 bis 8244

Patientinnen und Patienten) als im vorangegangenen Verfahren zu Atezolizumab (4199 bis 5054 Patientinnen und Patienten). Dies ist durch ein teilweise abweichendes methodisches Vorgehen sowie Heranziehen teils unterschiedlicher Quellen bedingt, wobei nachfolgend auf die Unterschiede eingegangen wird:

- Im Verfahren zu Atezolizumab wurde die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2022 in Höhe von 59 700 Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt. Im aktuellen Verfahren basiert die ermittelte Inzidenz von 63 369 Patientinnen und Patienten auf einer vom pU eigens durchgeführten Joinpoint-Regression auf Basis aktuellerer Daten des ZfKD im RKI (siehe Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1) im Vergleich zum früheren Verfahren.
- Weitere Abweichungen ergeben sich in den Schritten 3 bis 5, da der pU im vorliegenden Verfahren eine Stadienklassifikation nach UICC, 7. Auflage verwendet. Dies ist vor dem Hintergrund der verwendeten Selektionskriterien [1] der Studie ALINA von Alectinib zwar nachvollziehbar. Erfolgt jedoch die Bestimmung der Anteilswerte auf Basis der aktuell gültigen UICC 8. Auflage, dann ergeben sich für die einzelnen Stadien auch abweichende Anteilswerte.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht mit Verweis auf Angaben des RKI [3] von steigenden Erkrankungsraten bei Frauen und sinkenden Erkrankungsraten bei Männern aus. Unter Berücksichtigung dieser Annahme und dem in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehen schätzt der pU für das Jahr 2029 – vor Veranschlagung eines GKV-Anteils – eine Anzahl von 293 bis 576 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Alectinib	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumoresektion mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv ^b , davon	230–452 ^a	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher.
	diejenigen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)	k. A.	-
	diejenigen, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)	k. A.	-
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Die Fachinformation von Alectinib [1] stellt bei der Definition zum hohen Rezidivrisiko nach vollständiger Tumoresektion auf die eingeschlossene Patientenpopulation der Studie ALINA (Stadien IB T ≥ 4 cm bis IIIA nach UICC 7) ab. Nach Stadienklassifikation in der 8. Edition UICC sind für das Stadium IB nur noch die Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Tumorgöße von exakt 4 cm aufweisen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1):

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)

und

- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin

und

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums.

- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2):

- Beobachtendes Abwarten

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. Außerdem wird mit Bezug auf die Patientengruppe der Fragestellung 1 auf die Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen verwiesen, die in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium erfolgen.

Der pU liefert in Modul 3 A Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Zudem liefert der pU Angaben zu Cisplatin bzw. Carboplatin jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum. Die über die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehenden Angaben werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da diese Therapieoptionen kein Bestandteil der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Ferner macht der pU für Fragestellung 1 und für Fragestellung 2 keine Angaben zu beobachtendem Abwarten. Hierbei ist zu beachten, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten nicht bezifferbar sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Alectinib entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Alectinib 2-mal täglich verabreicht. Gemäß der Fachinformation soll die Behandlung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder 2 Jahre lang fortgeführt werden.

Für die cisplatinbasierten Kombinationstherapien mit Vinorelbin und Paclitaxel gibt der pU an, sich für die Angaben der Kostenberechnung an dem Studienprotokoll der Studie ALINA, das der Fachinformation zu Alectinib zu entnehmen ist [1], den Therapieprotokollen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [19] sowie den Fachinformationen zu Cisplatin, Vinorelbin und Paclitaxel [20-22] zu orientieren. Dies ist vor dem Hintergrund nachvollziehbar, dass zumindest in der Fachinformation zu Vinorelbin ein Hinweis auf Behandlungsprotokolle zu entnehmen ist, die sich in der Therapie der Erkrankung als wirksam erwiesen haben [22], und in der Fachinformation zu Cisplatin für weitere Dosierungsempfehlungen auf gegenwärtige medizinische Erkenntnisse verwiesen wird, welche in entsprechender Literatur zu finden sind und/oder von entsprechenden Arbeitsgruppen bezogen werden können [20]. Des Weiteren gibt der pU mit Bezug auf die Behandlungsdauer an, dass der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms mit Stand von März 2024 [23] für die cisplatinbasierte adjuvante Chemotherapie eine Behandlungsdauer von 4 Zyklen zu entnehmen ist, was er für die nachfolgende Kostenberechnung zugrunde legt. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Vinorelbin geht der pU für Cisplatin von einer 1-maligen Gabe und für Vinorelbin von einer 2-maligen Gabe jeweils alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen aus. Dies entspricht dem Studienprotokoll der Studie ALINA [1] sowie, bezogen auf die Anzahl der Zyklen (4) und dem Behandlungsmodus von Vinorelbin, den DGHO-Therapieprotokollen [19]. Den DGHO-Therapieprotokollen ist jedoch abweichend für Cisplatin bezogen auf die laut DGHO präferierte Variante zu Cisplatin + Vinorelbin eine 2-malige Gabe alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen zu entnehmen.

Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Paclitaxel geht der pU für beide Wirkstoffe von einer 1-maligen Gabe alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen aus. Dies ist vor dem Hintergrund der Angaben in der Fachinformation zu Paclitaxel [21] zu einer Pause von 3 Wochen zwischen den Therapiekursen (mit Bezug auf die Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC) nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Alectinib entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach beträgt die empfohlene Dosierung 2-mal täglich 600 mg Alectinib.

Der Verbrauch von Cisplatin, Vinorelbin und Paclitaxel richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [24]. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Vinorelbin gibt der pU für Cisplatin einen Verbrauch von 75 mg/m² KOF und für Vinorelbin einen Verbrauch von 25 mg/m² KOF an und verweist dabei auf die DGHO-Therapieprotokolle [19]. Für Vinorelbin ist dies grundsätzlich nachvollziehbar [19]. Für Cisplatin lässt sich jedoch den DGHO-Therapieprotokollen [19], je nach Variante der Kombinationstherapie (Cisplatin + Vinorelbin), abweichend ein Verbrauch von 50 mg/m² (bei der laut DGHO präferierten Variante) bis 100 mg/m² KOF entnehmen. Der vom pU angegebene Verbrauch für beide Wirkstoffe stimmt mit den Angaben der ALINA Studie [1] überein. Darüber hinaus lässt sich ausgehend von der S3-Leitlinie [23] sowie den beiden Fachinformationen von Cisplatin und Vinorelbin [20,22] ein Verbrauch von 25 mg/m² bis 30 mg/m² KOF [22] für Vinorelbin bzw. 75 mg/m² (S3-Leitlinie) [23] bis 80mg/m² [20] für Cisplatin entnehmen.

Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Paclitaxel gibt der pU auf Basis der Fachinformation zu Paclitaxel [21] für Cisplatin einen Verbrauch von 80 mg/m² KOF und für Paclitaxel einen Verbrauch von 175 mg/m² KOF an. Dies lässt sich anhand der Angaben zur Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC in der genannten Quelle nachvollziehen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Alectinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Vinorelbin berücksichtigt der pU nicht den packungsbezogenen Verwurf, der aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer entsteht. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass ein wirtschaftlicheres Präparat (Packungsgröße von 1 Stück) für Vinorelbin zur Verfügung steht.

Für Paclitaxel steht ebenfalls eine wirtschaftlichere Stückelung (1-mal 150 mg, 2-mal 100 mg) als die vom pU angesetzte Stückelung (1-mal 300 mg, 2-mal 30 mg) zur Verfügung.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Alectinib gibt der pU an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Es lassen sich der Fachinformation [1] weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, wie beispielsweise die Überwachung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, die der pU nicht berücksichtigt.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU einerseits Kosten für die Hydrierung mit Natriumchloridlösung (0,9 %) und andererseits für die forcierte Diurese mit Mannitol, die gemäß der Fachinformation [20] bei einer Dosierung von Cisplatin über 60 mg/m² KOF verabreicht werden sollte. Dies ist nachvollziehbar. Darüber hinaus sollen gemäß der Fachinformation verschiedene Parameter bzw. Organfunktionen bestimmt werden, wodurch weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen können, die der pU nicht berücksichtigt.

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Kosten für die Prämedikation, die gemäß der Fachinformation [21] anzusetzen sind. Dies ist nachvollziehbar.

Für Vinorelbin fallen laut pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Gemäß der Fachinformation [22] sind jedoch engmaschige hämatologische Kontrollen notwendig, für die Kosten anfallen können, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU veranschlagt für die Wirkstoffe bzw. Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für die Infusion. Gemäß den Fachinformationen [20-22] fallen jedoch für alle Wirkstoffe bzw. Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten für die Infusion an.

Darüber hinaus setzt der pU für Cisplatin, Vinorelbin und Paclitaxel für die Herstellung parenteraler Lösungen mit Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Alectinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 73 480,50 €. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (mit Ausnahme von Vinorelbin) und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Unter der Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata (siehe Abschnitt II 2.1) ist Folgendes zu beachten:

- Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Vinorelbin sind die Arzneimittelkosten trotz des nicht berücksichtigten packungsbezogenen Verwurfs von Vinorelbin sowie der Verfügbarkeit eines wirtschaftlicheren Präparates (siehe Abschnitt II 2.3) von Vinorelbin in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
- Für die Kombinationstherapie Cisplatin + Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten trotz der Verfügbarkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung von Paclitaxel (siehe Abschnitt II 2.3) in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Losgelöst davon ist zu beachten, dass beim Heranziehen von anderen Behandlungsschemata (siehe Abschnitte II 2.1 bzw. II 2.2) auch abweichende Jahrestherapiekosten entstehen können.

Für beobachtendes Abwarten macht der pU in Modul 3 A keine Angaben. Hierbei ist zu beachten, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten nicht bezifferbar sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Alectinib	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumoresektion mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv	73 279,18	0	0	73 480,50	Es ist unklar, warum sich die Arzneimittelkosten von den Jahrestherapiekosten unterscheiden. Die Angabe zu den Jahrestherapiekosten ist, bezogen auf die Arzneimittelkosten, plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung 1)						
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ beobachtendem Abwarten^b ▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin + Vinorelbin ▫ Cisplatin + Paclitaxel^c 	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	k. A.				Der pU macht in Modul 3 A keine Angaben. Die Kosten für beobachtendes Abwarten sind nicht bezifferbar. Unter Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen. Losgelöst davon ist zu beachten, dass beim Heranziehen von anderen Behandlungsschemata auch abweichende Jahrestherapiekosten entstehen können.
		1540,51	75,54–96,92	1200,00	2816,05–2837,44	
		4448,20	117,22–138,61	800,00	5365,42–5386,81	
unter Berücksichtigung des Tumorstadiums						

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Fragestellung 2)						
beobachtendes Abwarten	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumoresektion mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder für die diese nicht geeignet ist	k. A.				Der pU macht in Modul 3 A keine Angaben. Die Kosten für beobachtendes Abwarten sind nicht bezifferbar.
a. Angaben des pU b. nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB c. nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen als Aspekte mit möglichem Einfluss auf den Versorgungsanteil von Alectinib. Zudem geht der pU davon aus, dass die Versorgung mit Alectinib überwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

Eine Quantifizierung von Versorgungsanteilen nimmt der pU jedoch nicht vor.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Roche Pharma. Alecensa 150 mg Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018; 13. Ausgabe [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021) [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1695910722471&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf.
6. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2018; 24(12): 946-951. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0480-2>.
7. Chotalia J, Peters E, Edwards M. Non small cell lung cancer incidence rates, treatments and survival based on tumor size: A comparative analysis for State of Louisiana (LA) to the rest of the United States (RON) [online]. 2012. URL: <https://www.naaccr.org/wp-content/uploads/2016/11/P-30.pdf>.
8. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2018: Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren; Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016 [online]. 2018. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.

9. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. J Thorac Oncol 2016; 11(1): e5-16.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.08.002>.
10. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. Association of Pathologic Nodal Staging Quality With Survival Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Resection With Curative Intent. JAMA Oncology 2018; 4(1): 80-87.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2993>.
11. Smeltzer MP, Faris NR, Ray MA, Osarogiagbon RU. Association of pathologic nodal staging quality with survival among patients with non-small cell lung cancer after resection with curative intent; Supplementary Online Content. JAMA Oncology 2017.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2993>.
12. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. J Clin Oncol 2014; 32(25): 2780-2787.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.5921>.
13. Chaft JE, Dagogo-Jack I, Santini FC et al. Clinical outcomes of patients with resected, early-stage ALK-positive lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2018; 122: 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.020>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage; Durchschnittliche Bevölkerung 2022: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht; Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1648558765666&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0040&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
16. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024; Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren [online]. 2024 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2024-A1_240524.pdf&cid=121191.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 07.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6132/2023-08-17_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_BAnz.pdf.

19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - medikamentöse Tumorthherapie [online]. 2023 [Zugriff: 05.08.2024]. URL: <https://www.onkopedia.de>.

20. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.hexal.de/hcp/produkte/cisplatin-neocorp>.

21. Axinovo. Axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://www.axionovo.de/axios/Sites/Fachkreise_Arzneimittel.php.

22. Axinovo. Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://www.axionovo.de/axios/Sites/Fachkreise_Arzneimittel.php.

23. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL>.

24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.