

# Alectinib (NSCLC, adjuvant)

Addendum zum Projekt A24-73  
(Dossierbewertung)

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

**ADDENDUM**

Projekt: A24-115

Version: 1.0

Stand: 13.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1902

DOI: 10.60584/A24-115

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Alectinib (NSCLC, adjuvant) – Addendum zum Projekt A24-73

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

26.11.2024

## **Interne Projektnummer**

A24-115

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A24-115>

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (NSCLC, adjuvant); Addendum zum Projekt A24-73 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-115>.

### **Schlagwörter**

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

### **Keywords**

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

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Keksel
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Mattea Patt

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Bewertung der entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Vinorelbin + Cis- oder Carboplatin behandelten Teilpopulation der Studie ALINA.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Bewertung der mit Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin behandelten Population der Studie ALINA.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Bewertung der Gesamtpopulation der Studie ALINA.....</b>	<b>3</b>
2.3.1 Studiencharakteristika.....	4
2.3.2 Ergebnisse.....	9
2.3.2.1 Dargestellte Endpunkte .....	9
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	13
2.3.2.3 Ergebnisse .....	16
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	22
2.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	25
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>25</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>27</b>
<b>Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>29</b>
<b>Anhang B Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>35</b>
<b>B.1 Gesamtüberleben.....</b>	<b>35</b>
<b>B.2 Rezidive.....</b>	<b>35</b>
<b>B.3 Nebenwirkungen.....</b>	<b>36</b>
B.3.1 SUEs .....	36
B.3.2 schwere UEs .....	37
B.3.3 Abbruch wegen UEs.....	37
B.3.4 spezifische UEs .....	39

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie.....	4
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie.....	5
Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	7
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	8
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	10
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	14
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	16
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie.....	19
Tabelle 9: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	20
Tabelle 10: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie.....	24
Tabelle 11: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	26
Tabelle 12: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	30
Tabelle 13: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	32
Tabelle 14: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie.....	32
Tabelle 15: Abbrüche wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie .....	33

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	35
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes) der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	35
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (gemäß BICR, ergänzende Darstellung) der Studie ALINA, Gesamtpopulation.....	36
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	36
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	37
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	37
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie ALINA, Subgruppe < 65 Jahre .....	38
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie ALINA, Subgruppe ≥ 65 Jahre .....	38
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myalgie (PT, schwere UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	39
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ILD / Pneumonitis (SMQ, SUEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	39
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hepatotoxizität (SMQ, schwere UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation.....	40
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation.....	40
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Unwohlsein (PT, UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	41
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	41
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hämatopoetische Zytopenien (SMQ, schwere UEs). der Studie ALINA, Gesamtpopulation .....	42
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT, schwere UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation.....	42

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BICR	Blinded Independent Central Review
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCS	Mental Component Score (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PCS	Physical Component Score (körperlicher Summenscore)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala



## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.11.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-73 (Alectinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Nachbewertung der Studie ALINA für

- die Gesamtpopulation,
- die mit Vinorelbin + Platin behandelte Population und
- die mit Pemetrexed + Platin behandelte Population

unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] und der durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [3] nachgereichten Daten.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### Datengrundlage

In der Dossierbewertung A24-73 [1] wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ALINA nicht in die Bewertung von Alectinib 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 eingeschlossen. Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist) war dies darin begründet, dass im Vergleichsarm der Studie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die vom pU herangezogene Gesamtpopulation nicht umgesetzt wurde. Zur Beantwortung der Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist) war 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 war, und damit der Fragestellung entsprechen. Fragestellung 2 wird aus diesem Grund im vorliegenden Addendum nicht weiter betrachtet und die Aussagen beziehen sich auf Fragestellung 1.

Im Rahmen der Stellungnahmen hat der pU für die Studie ALINA weitere Auswertungen vorgelegt. Es handelt sich hierbei um Auswertungen zum Vergleich von allen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (100 %) mit den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 mit Vinorelbin + Cis- oder Carboplatin (18 %) behandelt wurden (zur Bewertung dieser Population siehe unten).

#### 2.1 Bewertung der entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Vinorelbin + Cis- oder Carboplatin behandelten Teilpopulation der Studie ALINA

Der pU hat mit der Stellungnahme Auswertungen zum Vergleich aller Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (100 %) mit den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die mit einer Vinorelbin + Cis- oder Carboplatin (18 %) behandelt wurden, vorgelegt.

Wie bereits in der Dossierbewertung A24-73 begründet wurde, ist dieser Vergleich nicht sachgerecht. Da die Auswahl der Therapie im Vergleichsarm in der Studie ALINA nach der Randomisierung erfolgte, führt die vom pU vorgelegte Auswertung zu einem Bruch der Randomisierung. Durch Berücksichtigung nur eines Teil des Vergleichsarms (in diesem Fall die Patientinnen und Patienten, die Vinorelbin + Cis- oder Carboplatin erhalten haben) ist die Strukturgleichheit der Behandlungsarme nicht mehr gewährleistet. Dramatische Effekte liegen in diesem nicht adjustierten Vergleich nicht vor. Die Ergebnisse der mit Vinorelbin + Cis- oder Carboplatin behandelten Population sind entsprechend nicht geeignet, um Aussagen

zum Zusatznutzen von Alectinib zu treffen. Eine Darstellung der Ergebnisse dieses Vergleichs erfolgt daher nicht.

Der pU erwähnt in der mündlichen Anhörung zu Alectinib [4] des Weiteren, dass eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt worden wäre. Diese Propensity-Score-Analyse liegt jedoch nicht vor, weder im Dossier noch in der vom pU eingereichten Stellungnahme.

## **2.2 Bewertung der mit Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin behandelten Population der Studie ALINA**

Gemäß Auftrag sollte auch die mit Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin behandelte Population der Studie ALINA nachbewertet werden. Für diese Population liegen jedoch keine Daten vor.

## **2.3 Bewertung der Gesamtpopulation der Studie ALINA**

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ALINA**

Der G-BA hat für Fragestellung 1 als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB) und postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums festgelegt. Die adjuvante Chemotherapie sollte zwischen Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) ausgewählt werden. In der Studie ALINA bestand im Vergleichsarm die Wahl zwischen einer Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin, Gemcitabin oder Pemetrexed. Bei inakzeptabler Toxizität konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt werden. Der Anteil der in der Studie ALINA eingesetzten Therapien, ist Tabelle 6 der Dossierbewertung zu entnehmen [1].

Wie bereits in der Dossierbewertung A24-73 [1] beschrieben, ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ALINA nur für den Teil der Patientinnen und Patienten umgesetzt, die im Vergleichsarm eine Therapie mit Vinorelbin + Cisplatin (21 [17 %] Patientinnen und Patienten) erhielten. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (76 %) wurde in der Studie zu mit Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin behandelt. Diese Therapie ist nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst. Die Bildung einer Teilpopulation, die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurde, ist aufgrund der Auswahl der Therapie erst nach der Randomisierung nicht möglich (Bruch der Randomisierung, siehe dazu auch Abschnitt 2.1).

Die Studie ALINA ist für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht geeignet. Im Folgenden wird die Gesamtpopulation der Studie ALINA auftragsgemäß bewertet.

### 2.3.1 Studiencharakteristika

Die Charakterisierung der Studie ALINA und Charakterisierung der Studienpopulation findet sich in der Dossierbewertung A24-73 [1].

#### Datenschnitt

Für die Studie ALINA liegen Auswertungen zum Datenschnitt vom 26.06.2023 vor. Es handelt sich dabei um den präspezifizierten Datenschnitt für das krankheitsfreie Überleben (geplant nach 59 Rezidiv-Ereignissen in der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten im Stadium II bis IIIA). Dieser Datenschnitt liegt den vorliegenden Auswertungen zugrunde.

#### Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>ALINA</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende <sup>a</sup>
Morbidität Rezidive	bis zum Rezidiv, Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Studienende <sup>a</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Rezidiv, Tod, Widerruf der Einwilligung, oder Woche 96
gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36v2	bis zum Rezidiv, Tod, Widerruf der Einwilligung, oder Woche 96
Nebenwirkungen	28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung
a. circa 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 Version 2; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie ALINA werden die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive bis zum Studienende erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die weiteren relevanten Endpunkte sind in unterschiedlichem Ausmaß verkürzt. So endete die Beobachtung für den Endpunkt Gesundheitszustand sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Eintreten eines Rezidivs oder Woche 96. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind ebenfalls systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der

Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und Rezidive – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 2 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Alectinib N = 130	Platinbasierte Chemotherapie N = 127
<b>ALINA</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
n	128	120
Median [Min; Max]	23,9 [0; 25]	2,1 [0; 4]
Mittelwert (SD)	21,3 (6,3)	2,2 (0,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>a</sup>		
n	130	127
Median [Q1; Q3]	27,8 [22,4; 38,9]	28,4 [22,1; 41,4]
Rezidive		
n	130	127
Median [Q1; Q3]	30,0 [k. A.]	23,5 [k. A.]
Gesundheitszustand EQ-5D VAS		
n	126	119
Median [Q1; Q3]	22,2 [k. A.]	22,1 [k. A.]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)		
n	125	119
Median [Q1; Q3]	22,2 [k. A.]	22,1 [k. A.]
Nebenwirkungen		
n	128	120
Median [Q1; Q3]	24,8 [22,0; 24,9]	3,7 [3,7; 3,8]
a. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis / Zensierung / Studienende aller (verstorben und nicht verstorben) Patientinnen und Patienten berechnet.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; VAS: visuelle Analogskala		

In der Studie ALINA war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm mit 23,9 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,1 Monaten. Dies ist dadurch begründet, dass im Interventionsarm die Behandlung mit Alectinib für bis zu 2 Jahre vorgesehen war, während die Behandlung im Vergleichsarm auf 4 Zyklen à 21 Tage festgelegt war.

Für das Gesamtüberleben ist die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Armen vergleichbar. Für den Endpunkt Rezidive ist die Beobachtungsdauer im Interventionsarm etwa 6,5 Monate länger als im Vergleichsarm, was dadurch bedingt ist, dass im Vergleich zum Interventionsarm im Vergleichsarm insgesamt mehr Rezidive zu früheren Zeitpunkten aufgetreten sind. Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Rezidive reicht insgesamt nicht aus, um den Hochrisikozeitraum für Rezidive bei allen Patientinnen und Patienten abzudecken (siehe auch Abschnitt 2.3.2.1). Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist die mediane Beobachtungsdauer zwischen den Armen jeweils vergleichbar und entspricht der geplanten Beobachtungsdauer von maximal 96 Wochen.

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen führt die an die Behandlungsdauer gebundene Beobachtungszeit zu einer deutlich längeren medianen Beobachtungszeit im Interventionsarm (24,8 Monate) als im Vergleichsarm (3,7 Monate). Dieser Unterschied in den Beobachtungszeiten wird bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

### **Angaben zu Folgetherapien**

Tabelle 3 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Alectinib N = 15	Platinbasierte Chemotherapie N = 49
<b>ALINA</b>		
Gesamt	13 (86,7)	43 (87,8)
systemische Therapie	13 (86,7)	38 (77,6)
ALK-TKI	7 (46,7)	37 (75,5)
Alectinib	4 (26,7)	29 (59,2)
Brigatinib	4 (26,7)	4 (8,2)
Crizotinib	0 (0)	4 (8,2)
Lorlatinib	0 (0)	2 (4,1)
Ceritinib	0 (0)	1 (2,0)
Chemotherapie	6 (40,0)	2 (4,1)
Immuntherapie	1 (6,7)	1 (2,0)
andere Krebstherapien	1 (6,7)	1 (2,0)
Strahlentherapie	5 (33,3)	9 (18,4)
chirurgischer Eingriff	1 (6,7)	3 (6,1)
ALK: anaplastische Lymphomkinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Rezidiv; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

In den Studienunterlagen der Studie ALINA finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien.

Von den Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv erhielten 86,7 % im Interventionsarm und 87,8 % im Vergleichsarm mindestens eine Folgetherapie. Angaben zur 1. Folgetherapie der Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. 76 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv erhielten einen ALK-Tyrosinkinaseinhibitor, überwiegend Alectinib. Dies entspricht grundsätzlich der Leitlinienempfehlung für das fortgeschrittene Therapiestadium des NSCLC [5,6]. Allerdings ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten diese Therapie als 1. Folgetherapie erhielten oder in einer späteren Therapielinie.

Weiterhin ist anzumerken, dass laut aktuellen Leitlinien für Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Stadien des NSCLC molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600 Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) eingeleitet werden sollen [5]. Aus den Studienunterlagen der Studie ALINA geht hervor, dass eine Biopsie zur Bestätigung der Rezidiv-Diagnose und zur Testung auf ALK-Mutationen und weitere

Resistenzmutationen innerhalb von 30 Tagen nach Rezidiv durchgeführt werden sollte, falls klinisch durchführbar. Weitere Informationen hierzu liegen nicht vor.

Die eingesetzten Folgetherapien erscheinen insgesamt angemessen. Für die vorliegende Bewertung hat dies unabhängig davon keine Konsequenz, da zum vorliegenden Datenschnitt insgesamt nur 6 Todesfälle ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten sind und die Beobachtung der weiteren Endpunkte nach einem Rezidiv endeten (siehe Tabelle 1). In dieser spezifischen Datenkonstellation hätten potenzielle Mängel bei der Folgetherapie keine Auswirkung auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials der dargestellten Ergebnisse.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ALINA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ALINA als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studienpopulation in Bezug auf die Geschlechtsverteilung, das Alter und den Raucherstatus der vorliegenden Evidenz zur Epidemiologie des ALK-positiven NSCLC entspreche. Auch entspreche die Therapie im Vergleichsarm den Empfehlungen der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Zusammenfassend entsprächen die Patientinnen und Patienten der Zulassungspopulation der Studie ALINA sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien dem deutschen Versorgungskontext.



Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.3.2 Ergebnisse

### 2.3.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Rezidive
  - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Myalgie (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs)
  - Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis (standardisierte Medizinisches-Wörterbuch-für-Aktivitäten-im-Rahmen-der-Arzneimittelzulassung[MedDRA]-Abfrage [SMQ] Interstitielle Lungenerkrankung [narrow], SUEs)
  - Hepatotoxizität (SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche [narrow], schwere UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Rezidive <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>c</sup>	Myalgie (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	ILD / Pneumonitis <sup>d</sup> (SMQ, SUEs)	Hepatotoxizität <sup>e</sup> (SMQ, schwere UEs <sup>b</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>f</sup>	
ALINA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben (umfasst die Ereignisse Todesfall, lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC) gemäß Einschätzung der Prüferin / des Prüfers

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.

c. Abbruch beider Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm; Angaben für den Abbruch irgendeiner der Wirkstoffkomponenten liegen nicht vor.

d. operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow)

e. operationalisiert über die SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche (narrow)

f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Unwohlsein (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Hämatopoetische Zytopenien (SMQ, schwere UEs) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT, schwere UEs).

BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

**Rezidive**

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten Todesfall, lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernrezidiv sowie neues primäres NSCLC. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und krankheitsfreies Überleben dargestellt.

**Beobachtungsdauer deckt Hochrisikozeitraum für Rezidive nicht vollständig ab**

Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch

den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum Zeitpunkt des vorliegend ausgewerteten Datenschnitts vom 26.06.2023 betrug die mediane Beobachtungsdauer etwa 28 Monate (siehe Tabelle 2). Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Resektion am höchsten [7]. Die bisherige Beobachtungsdauer deckt diese kritische Phase entsprechend nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten vollständig ab. Daraus ergeben sich Unsicherheiten für die Interpretation der beobachtenden Effekte von Alectinib auf den Endpunkt Rezidive (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

### ***Auswertungen gemäß Einschätzung der Prüferin / Prüfer und Blinded Independent***

#### ***Central Review***

Für die Operationalisierung des Endpunkts legt der pU in Modul 4 A Analysen gemäß Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers sowie ergänzend gemäß Blinded Independent Central Review (BICR) vor.

Die Einschätzung durch die Prüferin bzw. den Prüfer erfolgte auf Basis radiologischer und (sofern verfügbar) pathologischer Daten sowie des klinischen Status. Für das BICR geht aus Modul 4 A lediglich hervor, dass die Einschätzung auf Basis radiologischer und anderer Daten erfolgte. Nähere Angaben zum BICR liegen nicht vor. Im European Public Assessment Report [8] wird beschrieben, dass es sich um ein retrospektives BICR handelt. Daher wird davon ausgegangen, dass die Einschätzung der Prüferinnen und Prüfer maßgeblich für die Entscheidung zum Therapieabbruch war (und somit das Ende der bildgebenden Untersuchungen bestimmte) und die Einschätzung des BICR für diese Entscheidung nicht berücksichtigt wurde. Für den Fall, dass das BICR im Nachgang zu der abweichenden Einschätzung kam, dass aus ihrer Sicht noch kein Rezidiv vorlag, wird entsprechend davon ausgegangen, dass dem BICR im Anschluss keine weiteren Scans vorlagen, um ein Rezidiv (gemäß BICR) festzustellen.

Insbesondere im Vergleichsarm bestehen Unterschiede zwischen prüferlicher und BICR-Einschätzung, ob im Studienverlauf Rezidive auftraten. So wurden gemäß prüferlicher Einschätzung 1 (6 %) Rezidiv weniger im Interventionsarm und 11 (22 %) Rezidive mehr im Vergleichsarm festgestellt. Dies wird beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

Die EMA-Guideline thematisiert den erhöhten Detection-Bias bei der Beurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer, wenn bekannt ist, welcher Behandlungsgruppe eine Patientin bzw. ein Patient zugeordnet ist und, dass dies die Erhebung beeinflusst [9]. Methodisch ist die BICR-Analyse somit den Beurteilungen durch die Prüferin bzw. den Prüfer überlegen, die Umsetzung dieser Analyse in der Studie ALINA weist jedoch Schwächen auf (siehe oben): so wird davon ausgegangen, dass die Erhebung der Rezidive mittels Bildgebung beendet wurde, sobald die Prüferinnen und Prüfer ein Rezidiv detektierten. In der vorliegenden

Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für beide Operationalisierungen dargestellt, dabei die BICR-Analysen ergänzend.

Da die Entscheidung zum Verbleib unter der Therapie von der Einschätzung durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte abhing, ist in solchen Fällen regelhaft davon auszugehen, dass dies zusätzlich auch zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt, deren Beobachtung an das Therapieende geknüpft ist. Dies bleibt in der vorliegenden Datensituation allerdings ohne Konsequenz (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

### **Anmerkungen zu patientenberichteten Endpunkte (erhoben mit EQ-5D VAS, SF-36v2)**

In der Studie ALINA wurden patientenberichtete Endpunkte zum Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EQ-5D VAS und SF-36v2 erhoben. Diese Endpunkte sollten gemäß Studienprotokoll alle 3 Wochen bis Woche 12 und anschließend alle 12 Wochen bis zum Rezidiv, Tod, Widerruf der Einwilligung, oder Woche 96 erhoben werden. Der pU legt für diese Endpunkte jeweils Responderanalysen (Verschlechterung zu Woche 12) und Auswertungen mittels gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) vor, bei denen davon ausgegangen wird, dass es sich um Auswertungen zur Veränderung zu Woche 12 (und nicht die mittlere Änderung bis Woche 12) handelt. Auswertungen über den gesamten Erhebungszeitraum liegen nicht vor; im Anhang von Modul 4 A finden sich lediglich deskriptive Angaben zu Mittelwerten je Erhebungszeitpunkt über den gesamten Erhebungszeitraum.

Der pU begründet die Auswertungen zu Woche 12 damit, dass die Erhebung der Fragebogen nach diesem Zeitpunkt zwischen den Behandlungsarmen um ca. 4 Wochen versetzt war.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bis zu 2 Jahre täglich Alectinib erhielten, wurden Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nur für 4 Zyklen à 21 Tage behandelt (siehe Tabelle 7 in I Anhang B in der Dossierbewertung A24-73 [1]). Anschließend waren die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm therapiefrei. In Anbetracht der kontinuierlichen Therapie im Interventionsarm und Therapiefreiheit im Vergleichsarm nach Woche 12 wird davon ausgegangen, dass die um 4 Wochen versetzte Erhebung zwischen den Armen keine relevanten Auswirkungen auf die beobachteten Effekte hat. Auswertungen zu späteren Erhebungszeitpunkten wären somit interpretierbar und würden zusätzliche Informationen über die Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten liefern. Für die vom pU vorgelegten Analysen zu Woche 12 ist zu berücksichtigen, dass sie lediglich Aussagen über einen einzelnen frühen Zeitpunkt ermöglichen und insbesondere im Vergleichsarm einen Zeitpunkt mit hoher Belastung der Patientinnen und Patienten abbilden. Die Aussagekraft dieser Auswertung ist somit insgesamt deutlich eingeschränkt.

Für den SF-36v2 werden die Responderanalysen zu Woche 12 dargestellt. Bei der EQ-5D VAS beträgt der differenzielle Anteil an in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte. Daher sind die Responderanalysen zu Woche 12 nicht geeignet. Für die EQ-5D VAS wird daher die MMRM-Analyse zu Woche 12 dargestellt.

### **2.3.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Rezidive <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>c</sup>	Myalgie (PT, schwere UEs <sup>b</sup> )	ILD / Pneumonitis <sup>d</sup> (SMQ, SUEs)	Hepatotoxizität <sup>e</sup> (SMQ, schwere UEs <sup>b</sup> )	Weitere spezifische UEs <sup>f</sup>
ALINA	N	N	H <sup>g</sup>	H <sup>h, i</sup>	H <sup>h, j</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>l</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>k</sup>	H <sup>k, l</sup>

a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben (umfasst die Ereignisse Todesfall, lokales Rezidiv, regionales Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres NSCLC) gemäß Einschätzung der Prüferin / des Prüfers

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3.

c. Abbruch beider Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm; Angaben für den Abbruch irgendeiner der Wirkstoffkomponenten liegen nicht vor.

d. operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow)

e. operationalisiert über die SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche (narrow)

f. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Unwohlsein (PT, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Hämatopoetische Zytopenien (SMQ, schwere UEs) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT, schwere UEs).

g. Subjektive Beurteilung der Prüferin / des Prüfers bei offenem Studiendesign; für die ergänzend dargestellten Auswertungen gemäß BICR liegen jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen und damit ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1); Trotz hohen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Rezidive von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fließtext unter der Tabelle).

h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

i. im Studienverlauf sinkender und zwischen den Behandlungsarmen diskrepanter Rücklauf von Fragebogen

j. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden

k. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

l. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch; bei den weiteren spezifischen Nebenwirkungen trägt dieser Aspekt nur zu hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bei, wenn es sich nicht um schwere Nebenwirkungen von einem CTCAE-Grad ≥ 3 handelt

BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen den Endpunkt Gesamtüberleben, als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Rezidive liegt zwar aufgrund der subjektiven Beurteilung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes bei offenem Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Potenziell stellt die subjektive Beurteilung der Rezidive auch für weitere Endpunkte, die nur bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. Behandlungsabbruch beobachtet werden, aufgrund des verfrühten oder verspäteten Beobachtungsabbruchs einen verzerrenden Aspekt dar. In der vorliegenden Situation ist der verfrühte Beobachtungsabbruch im Vergleichsarm (siehe Abschnitt 2.3.2.1) ohne Konsequenz für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der weiteren Endpunkte (patientenberichtete Endpunkte und Nebenwirkungen), da die Auswertungen der betroffenen Endpunkte frühe Zeitpunkte bzw. Zeiträume abbilden, zu denen erst wenige Rezidive aufgetreten sind.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EQ-5D VAS und SF-36v2, ist aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung hoch. Weiterer potenziell verzerrender Aspekt ist für die EQ-5D VAS der im Studienverlauf sinkende und zwischen den Behandlungsarmen diskrepante Rücklauf von Fragebogen. Für den SF-36v2 ist der große Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden ein weiterer Aspekt für ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs und (als weiterer Grund) für die weiteren spezifischen UEs, die nicht den SUEs oder den schweren UEs zugeordnet werden können, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingeschätzt.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur endpunktspezifischen Ergebnissicherheit**

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Ergebnissicherheit für alle Endpunkte außer für das Gesamtüberleben eingeschränkt. Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich darüber hinaus eine Unsicherheit aufgrund der relativ kurzen bisherigen Beobachtungsdauer (siehe Abschnitt 2.3.2.3). Trotzdem wird aufgrund der Größe der Effekte (siehe Tabelle 7) für diesen Endpunkt insgesamt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

### 2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Alectinib mit einer platinbasierten Chemotherapie 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, zusammen.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt, die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen in Anhang B.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie		Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ALINA</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	130	n. e. 2 (1,5)	127	n. e. 4 (3,1)	0,46 [0,08; 2,52]; 0,360 <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
Rezidive					
Rezidivrate <sup>b</sup> (Prüfärztin bzw. Prüfarzt)	130	15 (11,5)	127	50 (39,4)	RR: 0,29 [0,17; 0,49]; < 0,001 <sup>c</sup>
Todesfall	130	0 (0)	127	1 (0,8)	–
lokales Rezidiv	130	8 (6,2)	127	20 (15,7)	–
regionales Rezidiv	130	5 (3,8)	127	12 (9,4)	–
Fernrezidiv	130	5 (3,8)	127	27 (21,3)	–
neues primäres NSCLC	130	1 (0,8)	127	0 (0)	–
krankheitsfreies Überleben <sup>d</sup> (Prüfärztin bzw. Prüfarzt)	130	n. e. 15 (11,5)	127	41,3 [28,5; n. b.] 50 (39,4)	0,24 [0,13; 0,43]; < 0,001 <sup>a</sup>
Rezidivrate (BICR; ergänzend dargestellt)	130	16 (12,3)	127	39 (30,7)	RR: 0,40 [0,24; 0,67]; < 0,001 <sup>c</sup>
krankheitsfreies Überleben <sup>d</sup> (BICR; ergänzend dargestellt)	130	n. e. 16 (12,3)	127	n. e. [37,4; n. b.] 39 (30,7)	0,30 [0,17; 0,54]; < 0,001 <sup>a</sup>



Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie		Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen<sup>e</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	128	k. A. 126 (98,4)	120	k. A. 112 (93,3)	–
SUEs	128	k. A. 17 (13,3)	120	k. A. 10 (8,3)	0,32 [0,10; 1,04]; 0,048 <sup>f</sup>
schwere UEs <sup>g</sup>	128	k. A. 38 (29,7)	120	k. A. 37 (30,8)	0,50 [0,29; 0,85]; 0,009 <sup>f</sup>
Abbruch wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm)	128	k. A. 7 (5,5)	120	k. A. 15 (12,5)	0,24 [0,08; 0,71]; 0,005 <sup>f</sup>
Myalgie (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	128	k. A. 1 (0,8)	120	k. A. 0 (0)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,333 <sup>f</sup>
ILD / Pneumonitis <sup>h</sup> (SMQ, SUEs)	128	k. A. 1 (0,8)	120	k. A. 0 (0)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,333 <sup>f</sup>
Hepatotoxizität <sup>i</sup> (SMQ, schwere UEs <sup>g</sup> )	128	k. A. 6 (4,7)	120	k. A. 0 (0)	n. b. [0,00; n. b.]; 0,029 <sup>f</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	128	k. A. 87 (68,0)	120	k. A. 95 (79,2)	0,42 [0,31; 0,58]; < 0,001 <sup>f</sup>
Unwohlsein (PT, UEs)	128	k. A. 6 (4,7)	120	k. A. 16 (13,3)	0,27 [0,10; 0,74]; 0,007 <sup>f</sup>
Appetit vermindert (PT, UEs)	128	k. A. 7 (5,5)	120	k. A. 35 (29,2)	0,16 [0,07; 0,36]; < 0,001 <sup>f</sup>
Hämatopoetische Zytopenien <sup>j</sup> (SMQ, schwere UEs <sup>g</sup> )	128	k. A. 1 (0,8)	120	k. A. 25 (20,8)	0,03 [0,00; 0,25]; < 0,001 <sup>f</sup>
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht <sup>k</sup> (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	128	k. A. 8 (6,3)	120	k. A. 1 (0,8)	6,77 [0,83; 55,13]; 0,038 <sup>f</sup>

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie		Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR und KI aus Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch); p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>b. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. Gemäß Angaben des pU ist jeweils das erste qualifizierende Ereignis dargestellt. Allerdings ist die Summe der Ereignisse der Einzelkomponenten größer als die Anzahl an Ereignissen, die in die Rezidivrate eingehen.</p> <p>c. Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)</p> <p>d. Operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt.</p> <p>e. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 4 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>f. HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>g. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>h. operationalisiert über die SMQ Interstitielle Lungenerkrankung (narrow)</p> <p>i. operationalisiert über die SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche (narrow)</p> <p>j. operationalisiert über die SMQ Hämatopoetische Zytopenien (wide)</p> <p>k. Unterschiedliche geplante Erhebung zwischen Interventions- und Vergleichsarm in Woche 2 und 4: Im Interventionsarm fanden zu diesen Zeitpunkten zusätzliche Messungen der Kreatinphosphokinase im Blut statt (additional mandatory safety assessments), während die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu diesen Zeitpunkten angerufen wurden (additional mandatory phone calls).</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib			Platinbasierte Chemotherapie			Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie MWD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 12 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 12 MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>ALINA</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	126	81,1 (16,4)	-0,5 (1,1)	119	76,1 (15,2)	-1,5 (1,2)	1,01 [-1,81; 3,83]; k. A.
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM adjustiert bezüglich Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 9: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie		Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ALINA</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2 (Verschlechterung zu Woche 12) <sup>b</sup>					
körperlicher Summenscore (PCS)	109	7 (6,4)	91	5 (5,5)	1,37 [0,45; 4,17]; 0,576
psychischer Summenscore (MCS)	109	8 (7,3)	91	22 (24,2)	0,30 [0,14; 0,65]; 0,002
körperliche Funktionsfähigkeit	117	27 (23,1)	96	20 (20,8)	1,14 [0,69; 1,91]
körperliche Rollenfunktion	117	19 (16,2)	96	26 (27,1)	0,59 [0,35; 1,00]
körperlicher Schmerz	116	14 (12,1)	96	18 (18,8)	0,65 [0,34; 1,24]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	110	20 (18,2)	91	28 (30,8)	0,62 [0,38; 1,03]
Vitalität	116	17 (14,7)	96	25 (26,0)	0,58 [0,33; 1,01]
soziale Funktionsfähigkeit	117	15 (12,8)	96	22 (22,9)	0,55 [0,30; 1,00]
emotionale Rollenfunktion	117	22 (18,8)	96	38 (39,6)	0,46 [0,29; 0,72]
psychisches Wohlbefinden	116	11 (9,5)	96	16 (16,7)	0,57 [0,28; 1,16]
<p>a. logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)</p> <p>b. Eine Abnahme des PCS um <math>\geq 9,4</math> Punkte bzw. des MCS um <math>\geq 9,6</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [10]). Für die Subskalen verwendet der pU in Modul 4 A gerundete Responsekriterien. Die Responsekriterien der beiden Subskalen körperliche Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden weichen geringfügig von 15 % der Skalenspannweite ab.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MCS: psychischer Summenscore; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2</p>					

## Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Morbidität**

### ***Rezidive***

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Bei den ergänzend dargestellten Operationalisierungen gemäß BICR zeigt sich ebenfalls jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich bis Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auswertungen über den gesamten Erhebungszeitraum liegen nicht vor, obwohl dieser Endpunkt bis zu Woche 96 erhoben wurde.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***SF-36v2 – körperlicher und psychischer Summenscore***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den SF-36v2 erfasst. Obwohl dieser Fragebogen bis zu Woche 96 erhoben wurde (sofern die Erhebung nicht vorher aufgrund von z. B. Rezidiven abgebrochen wurde), gehen in die vom pU vorgelegten Auswertungen nur Erhebungen zu Woche 12 ein. Auswertungen über den gesamten Erhebungszeitraum liegen nicht vor.

Für den körperlichen Summenscore (PCS) zeigt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den psychischen Summenscore (MCS) zeigt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

## **Nebenwirkungen**

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 4 Monate nach Randomisierung abbildet.

### ***SUEs und schwere UEs***

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

### **Abbruch wegen UEs**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente liegen keine Angaben vor.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **Spezifische UEs**

*Unwohlsein (UEs), Appetit vermindert (UEs) und Hämatopoetische Zytopenien (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Unwohlsein (UEs), Appetit vermindert (UEs) und Hämatopoetische Zytopenien (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Myalgie (schwere UEs) und ILD / Pneumonitis (SUEs)*

Für die Endpunkte Myalgie (schwere UEs) und ILD / Pneumonitis (SUEs) ist nur im Interventionsarm jeweils 1 Ereignis aufgetreten. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Hepatotoxizität (schwere UEs) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Hepatotoxizität (schwere UEs) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

### **2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA)

Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium liegen nur nach Union for International Cancer Control (UICC) 7 vor und nicht nach der aktuell gültigen Version 8. Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewählten Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings nur für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Nebenwirkungen. Dennoch liegen für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen keine Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium vor. Zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, MMRM-Analyse) liegen im Dossier des pU ebenfalls keine Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sind in Anhang B.3.3 dargestellt. Für die in der vorliegenden Bewertung dargestellten Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 10: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie		Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>ALINA</b>						
<b>Nebenwirkungen<sup>b</sup></b>						
Abbruch wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm)						
Alter						
< 65 Jahre	101	k. A. 2 (2,0)	87	k. A. 10 (11,5)	0,00 [0,00; n. b.]	< 0,001
≥ 65 Jahre	27	k. A. 5 (18,5)	33	k. A. 5 (15,2)	0,95 [0,26; 3,55]	0,942
Gesamt					Interaktion <sup>c</sup> :	0,028
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)						
Alter						
< 65 Jahre	101	k. A. 67 (66,3)	87	k. A. 73 (83,9)	0,34 [0,23; 0,49]	< 0,001
≥ 65 Jahre	27	k. A. 20 (74,1)	33	k. A. 22 (66,7)	0,82 [0,44; 1,54]	0,543
Gesamt					Interaktion <sup>c</sup> :	0,022
a. HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. p-Wert aus Log-Rank-Test						
b. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm führt dazu, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 4 Monate nach Randomisierung abbildet.						
c. Likelihood-Ratio Test						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

## Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen dazu führen, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 4 Monate nach Randomisierung abbildet.

### **Abbruch wegen UEs und spezifisches UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)**

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) liegt jeweils eine statistisch signifikante



Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### **2.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Auf Basis der Studie ALINA ergeben sich bezogen auf Fragestellung 1 (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) die folgenden Vor- und Nachteile auf Endpunktebene:

- Vorteile für Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie für die Endpunkte Rezidive, den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zu Woche 12 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sowie für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Unwohlsein (UEs), Appetit vermindert (UEs) und Hämatopoetische Zytopenien (schwere UEs)
- Vorteile für Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre
- Nachteile für Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie für die Endpunkte Hepatotoxizität (schwere UEs) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (schwere UEs)

Nur für den Endpunkt Rezidive beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 beziehen sich die beobachteten Effekte auf den Zeitpunkt zu Woche 12 (siehe Abschnitt 2.3.2.1) und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen auf den Zeitraum von im Median etwa 4 Monaten (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit können für diese Endpunkte keine Aussagen über den gesamten Erhebungszeitraum getroffen werden.

## **2.4 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Alectinib aus der Dossierbewertung A24-73 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Alectinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-73 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 11: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	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 <sup>c</sup> , für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist	patientenindividuelle Therapie <sup>d</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB<sup>c</sup>)</li> </ul> und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und</li> <li>▫ Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)</li> </ul> </li> </ul> 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 <sup>c</sup> 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 [11] 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.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 05.12.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a24-73\\_alectinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-73_alectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Roche Pharma. Alectinib (Alecensa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1100/#dossier>.
3. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1868: Alectinib (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1100/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Alectinib: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1100/2024-11-25\\_Wortprotokoll\\_Alectinib\\_D-1079.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1100/2024-11-25_Wortprotokoll_Alectinib_D-1079.pdf).
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2024. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf).
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>.
7. Ng C, Schmid T, Augustin F. Optimale Strategie für die onkologische Nachsorge nach Lungenresektion. Wiener klinisches Magazin 2016; 19(5): 180-184. <https://doi.org/10.1007/s00740-016-0140-3>.
8. European Medicines Agency. Alecensa; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-004164-ii-0047-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-004164-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

9. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 2013 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>.
10. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
11. Roche Registration. Alecensa [online]. 2024 [Zugriff: 19.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## **Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 12: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 128	Platinbasierte Chemotherapie N = 120
<b>ALINA</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	126 (98,4)	112 (93,3)
Blood and lymphatic system disorders	36 (28,1)	46 (38,3)
Anaemia	30 (23,4)	31 (25,8)
Neutropenia	2 (1,6)	19 (15,8)
Cardiac disorders	20 (15,6)	3 (2,5)
Bradycardia	10 (7,8)	0 (0)
Eye disorders	12 (9,4)	3 (2,5)
Gastrointestinal disorders	87 (68,0)	95 (79,2)
Constipation	54 (42,2)	30 (25,0)
Diarrhoea	16 (12,5)	10 (8,3)
Nausea	10 (7,8)	87 (72,5)
Vomiting	9 (7,0)	30 (25,0)
General disorders and administration site conditions	56 (43,8)	54 (45,0)
Asthenia	14 (10,9)	19 (15,8)
Fatigue	18 (14,1)	16 (13,3)
Malaise	6 (4,7)	16 (13,3)
Oedema peripheral	13 (10,2)	1 (0,8)
Infections and infestations	74 (57,8)	13 (10,8)
COVID-19	37 (28,9)	1 (0,8)
Urinary tract infection	11 (8,6)	2 (1,7)
Injury, poisoning and procedural complications	49 (38,3)	3 (2,5)
Product dose omission in error	16 (12,5)	0 (0)
Product dose omission issue	21 (16,4)	0 (0)
Investigations	97 (75,8)	45 (37,5)
Alanine aminotransferase increased	43 (33,6)	11 (9,2)
Aspartate aminotransferase increased	53 (41,4)	6 (5,0)
Bilirubin conjugated increased	11 (8,6)	0 (0)
Blood alkaline phosphatase increased	32 (25,0)	4 (3,3)
Blood bilirubin increased	43 (33,6)	1 (0,8)
Blood creatine phosphokinase increased	55 (43,0)	1 (0,8)
Blood creatinine increased	19 (14,8)	6 (5,0)
Neutrophil count decreased	3 (2,3)	21 (17,5)
Weight increased	17 (13,3)	1 (0,8)

Tabelle 12: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib  N = 128	Platinbasierte Chemotherapie  N = 120
White blood cell count decreased	2 (1,6)	23 (19,2)
Metabolism and nutrition disorders	39 (30,5)	48 (40,0)
Decreased appetite	7 (5,5)	35 (29,2)
Hyperuricaemia	12 (9,4)	2 (1,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	65 (50,8)	9 (7,5)
Arthralgia	10 (7,8)	2 (1,7)
Myalgia	36 (28,1)	2 (1,7)
Nervous system disorders	40 (31,3)	24 (20,0)
Dizziness	9 (7,0)	11 (9,2)
Dysgeusia	13 (10,2)	3 (2,5)
Headache	14 (10,9)	8 (6,7)
Renal and urinary disorders	12 (9,4)	8 (6,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	39 (30,5)	19 (15,8)
Cough	19 (14,8)	4 (3,3)
Dyspnoea	13 (10,2)	3 (2,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	50 (39,1)	22 (18,3)
Rash	18 (14,1)	7 (5,8)
Vascular disorders	11 (8,6)	17 (14,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 13: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 128	Platinbasierte Chemotherapie N = 120
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>ALINA</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	17 (13,3)	10 (8,3)
Infections and infestations	11 (8,6)	2 (1,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.  
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 14: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 128	Platinbasierte Chemotherapie N = 120
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>ALINA</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs</b>	38 (29,7)	37 (30,8)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0)	12 (10,0)
Neutropenia	0 (0)	10 (8,3)
Gastrointestinal disorders	4 (3,1)	9 (7,5)
Infections and infestations	11 (8,6)	2 (1,7)
Investigations	15 (11,7)	15 (12,5)
Blood creatine phosphokinase increased	8 (6,3)	1 (0,8)
Neutrophil count decreased	0 (0)	12 (10,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.  
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis



Tabelle 15: Abbrüche wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

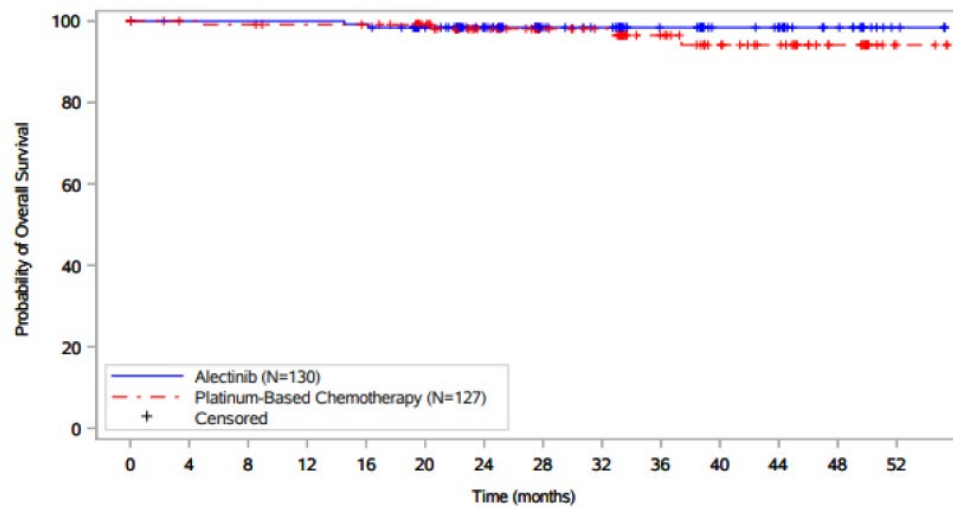
Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 128	Platinbasierte Chemotherapie N = 120
<b>ALINA</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm)</b>	7 (5,5)	15 (12,5)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0)	2 (1,7)
Anaemia	0 (0)	1 (0,8)
Neutropenia	0 (0)	1 (0,8)
Ear and labyrinth disorders	0 (0)	3 (2,5)
Deafness	0 (0)	1 (0,8)
Tinnitus	0 (0)	2 (1,7)
Gastrointestinal disorders	0 (0)	4 (3,3)
Abdominal pain	0 (0)	1 (0,8)
Nausea	0 (0)	4 (3,3)
Regurgitation	0 (0)	1 (0,8)
Vomiting	0 (0)	2 (1,7)
General disorders and administration site conditions	0 (0)	5 (4,2)
Asthenia	0 (0)	3 (2,5)
Fatigue	0 (0)	2 (1,7)
Infections and infestations	0 (0)	1 (0,8)
Pneumonia	0 (0)	1 (0,8)
Investigations	3 (2,3)	3 (2,5)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,8)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,8)	0 (0)
Blood creatinine increased	1 (0,8)	2 (1,7)
Creatinine renal clearance decreased	0 (0)	1 (0,8)
Liver function test increased	1 (0,8)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,8)	0 (0)
Hypertriglyceridaemia	1 (0,8)	0 (0)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (0,8)
Neuropathy peripheral	0 (0)	1 (0,8)
Renal and urinary disorders	0 (0)	2 (1,7)
Renal failure	0 (0)	1 (0,8)
Renal impairment	0 (0)	1 (0,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (2,3)	1 (0,8)
Pneumonitis	3 (2,3)	0 (0)
Pulmonary embolism	0 (0)	1 (0,8)

Tabelle 15: Abbrüche wegen UEs (aller Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 128	Platinbasierte Chemotherapie N = 120
SOC <sup>a</sup>		
PT <sup>a</sup>		
a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

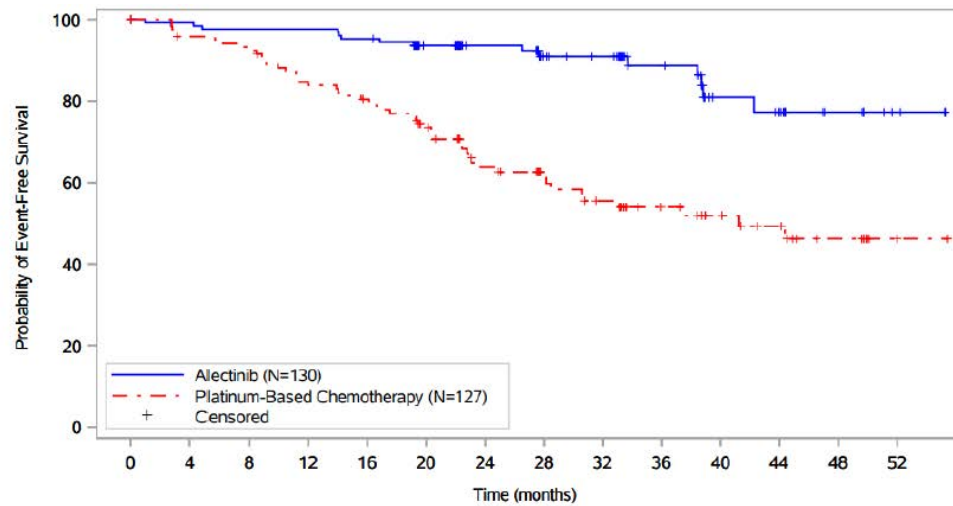
### B.1 Gesamtüberleben



Patients at risk															
Alectinib	130	128	128	128	127	111	91	63	58	43	30	26	16	4	
Platinum-Based Chemotherapy	127	118	117	115	114	104	80	64	59	45	34	28	17	3	
Patients censored															
Alectinib	0	2	2	2	2	17	37	65	70	85	98	102	112	124	
Platinum-Based Chemotherapy	0	9	9	11	12	22	45	61	66	79	89	95	106	120	

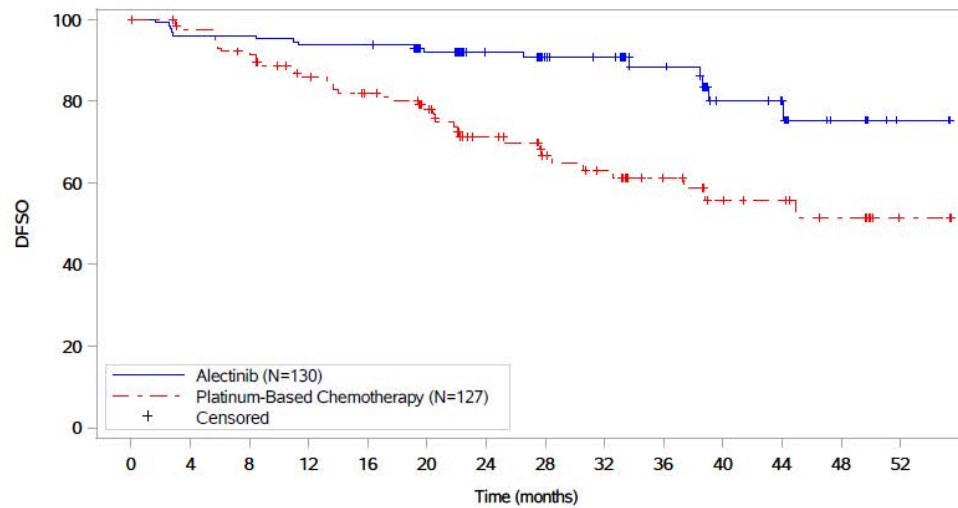
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie ALINA, Gesamtpopulation

### B.2 Rezidive



Patients at risk															
Alectinib	130	125	123	123	120	101	74	58	54	39	22	18	10	4	
Platinum-Based Chemotherapy	127	113	110	98	93	80	55	43	37	27	21	17	11	2	
Patients censored															
Alectinib	0	4	4	4	4	21	48	62	66	80	94	97	105	111	
Platinum-Based Chemotherapy	0	9	9	10	11	17	32	42	44	53	58	61	66	75	

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (gemäß Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes) der Studie ALINA, Gesamtpopulation

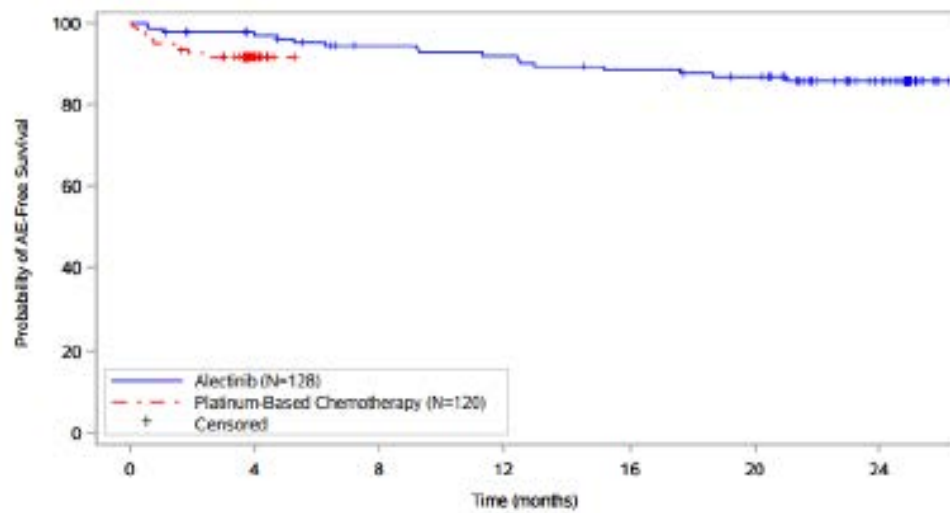


Patients at risk														
Alectinib	130	122	122	119	119	101	72	55	52	38	21	18	9	3
Platinum-Based Chemotherapy	127	111	104	92	85	74	51	39	34	24	17	15	11	2
Patients censored														
Alectinib	0	3	3	3	3	19	48	64	67	80	94	97	105	111
Platinum-Based Chemotherapy	0	13	14	19	22	29	46	55	58	67	72	74	77	86

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (gemäß BICR, ergänzende Darstellung) der Studie ALINA, Gesamtpopulation

### B.3 Nebenwirkungen

#### B.3.1 SUEs



Patients at risk							
Alectinib	128	119	111	108	103	99	74
Platinum-Based Chemotherapy	120	17	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored							
Alectinib	0	5	10	10	11	13	37
Platinum-Based Chemotherapy	0	93	NE	NE	NE	NE	NE

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der Studie ALINA, Gesamtpopulation

### B.3.2 schwere UEs

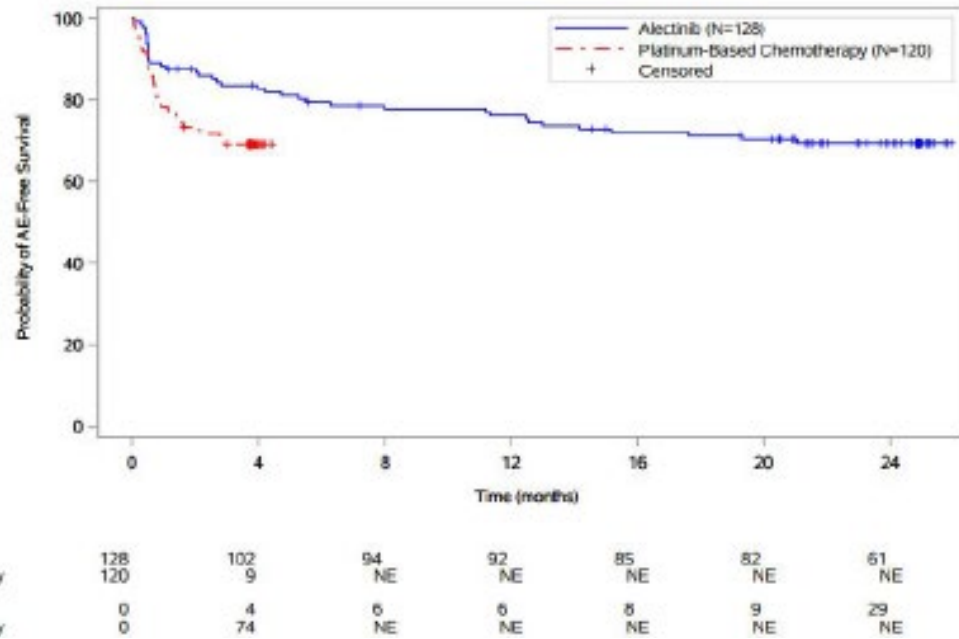


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der Studie ALINA, Gesamtpopulation

### B.3.3 Abbruch wegen UEs

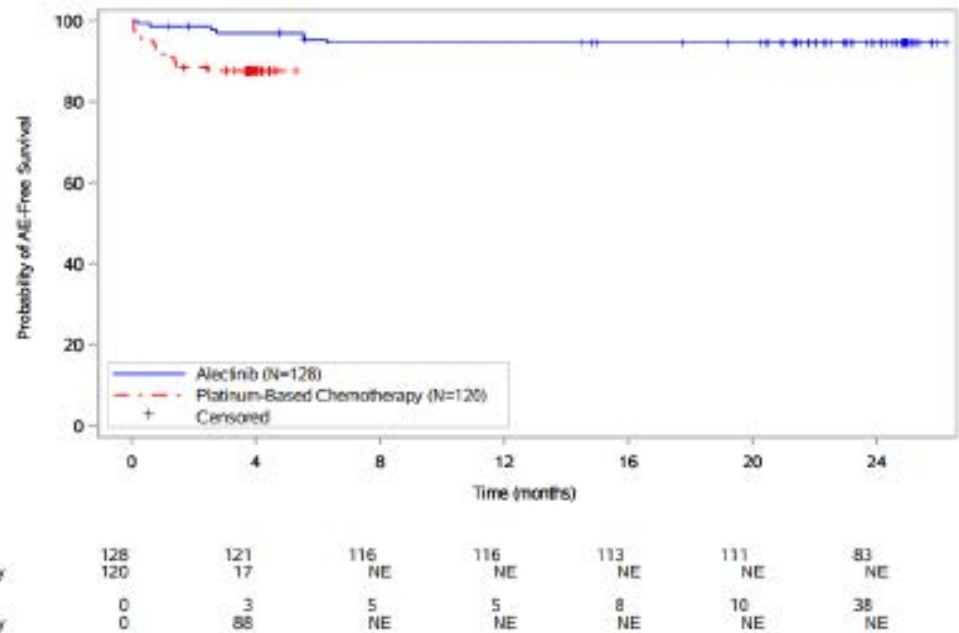
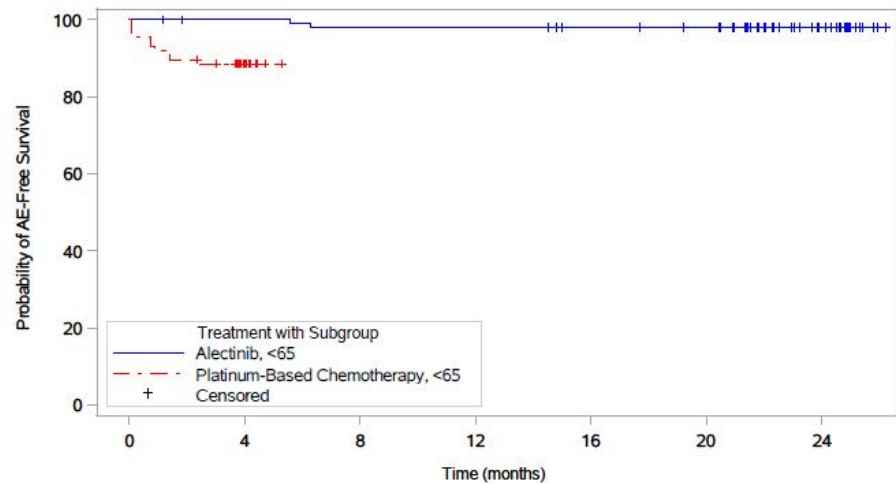
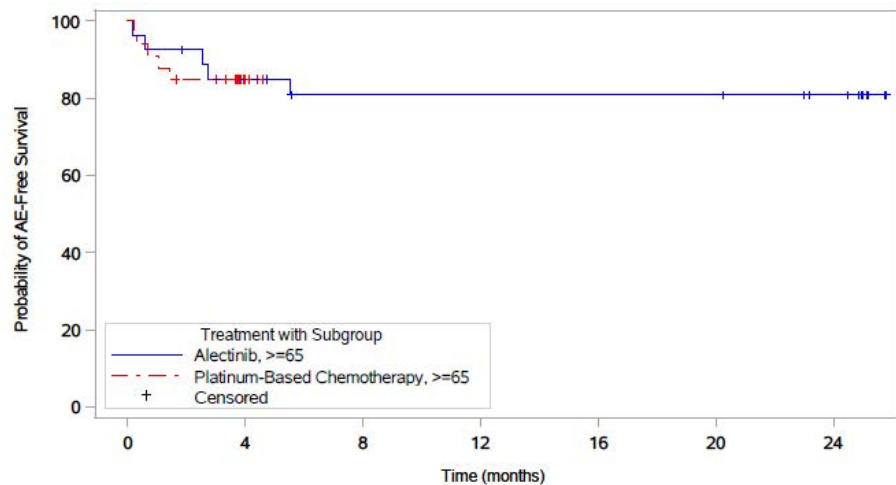


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie ALINA, Gesamtpopulation



Patients at risk							
Alectinib, <65	101	99	97	97	94	92	67
Platinum-Based Chemotherapy, <65	87	14	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored							
Alectinib, <65	0	2	2	2	5	7	32
Platinum-Based Chemotherapy, <65	0	63	NE	NE	NE	NE	NE

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie ALINA, Subgruppe < 65 Jahre



Patients at risk							
Alectinib, ≥65	27	22	19	19	19	19	16
Platinum-Based Chemotherapy, ≥65	33	3	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored							
Alectinib, ≥65	0	1	3	3	3	3	6
Platinum-Based Chemotherapy, ≥65	0	25	NE	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 26JUN2023

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie ALINA, Subgruppe ≥ 65 Jahre

### B.3.4 spezifische UEs

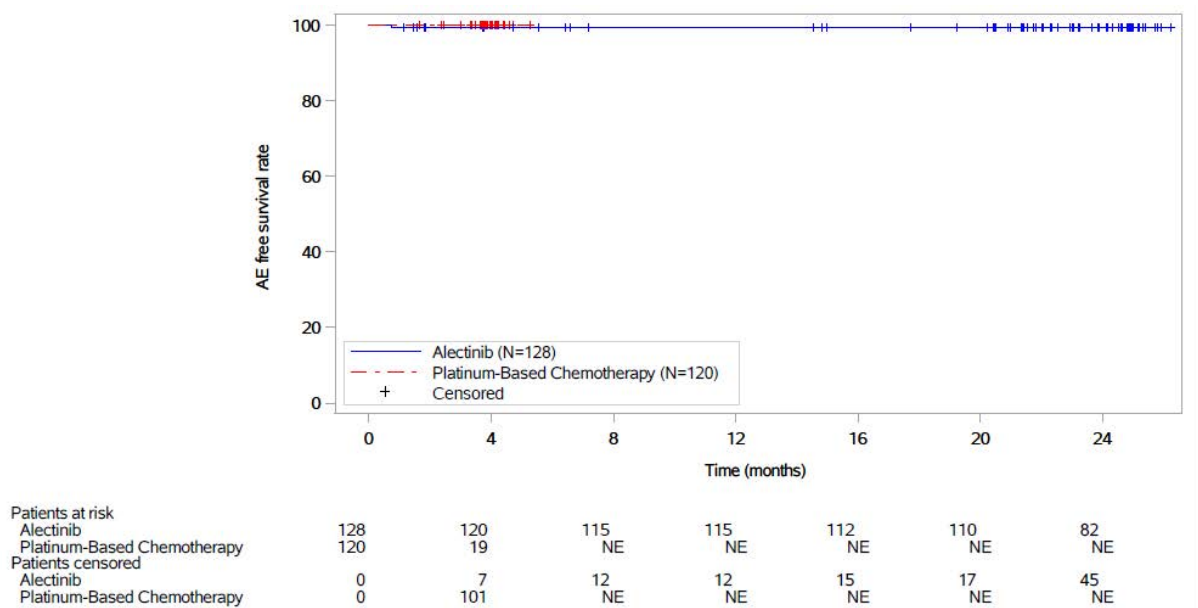


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myalgie (PT, schwere UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation

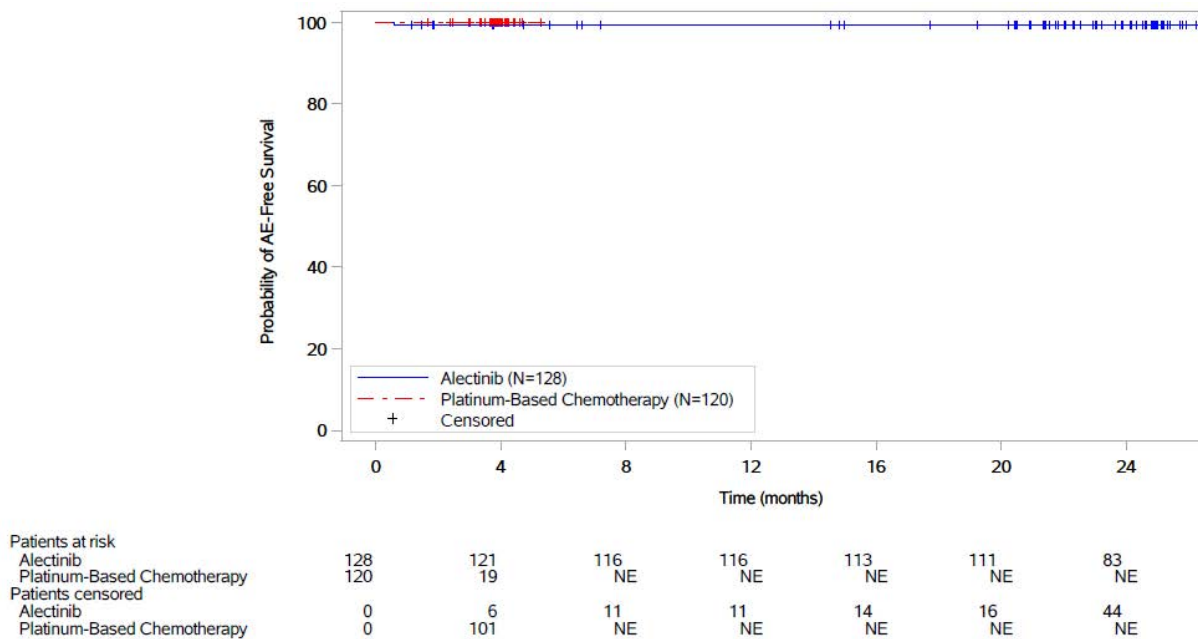


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ILD / Pneumonitis (SMQ, SUEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation

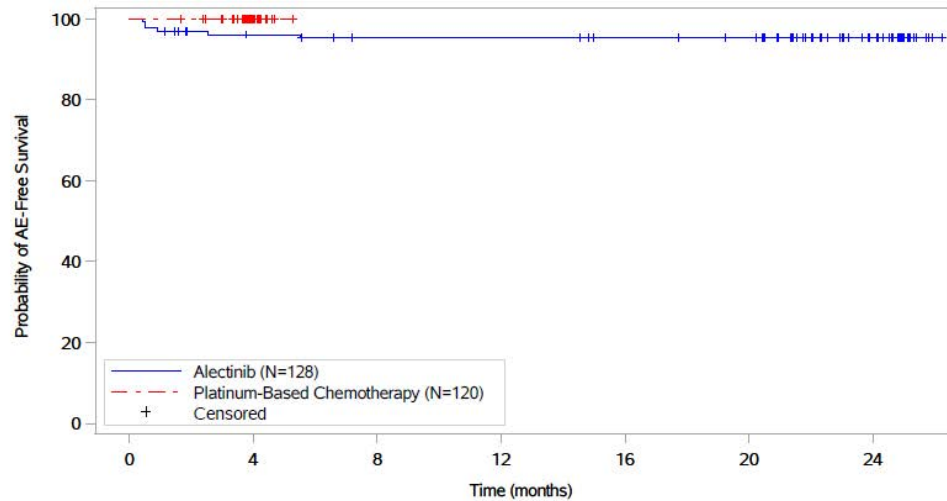


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hepatotoxizität (SMQ, schwere UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation

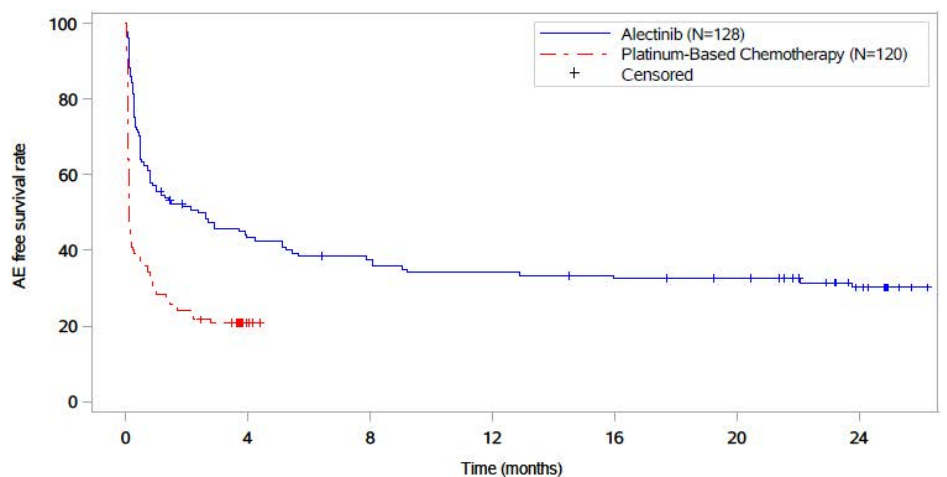
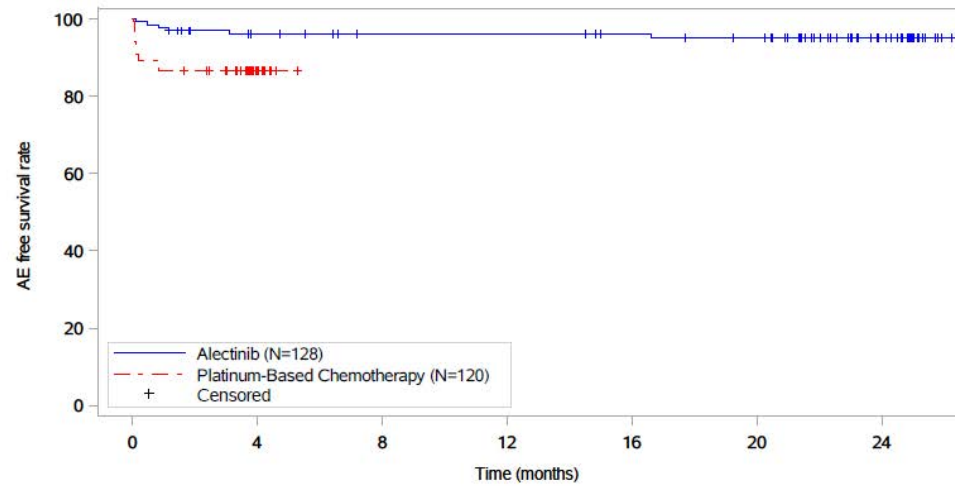


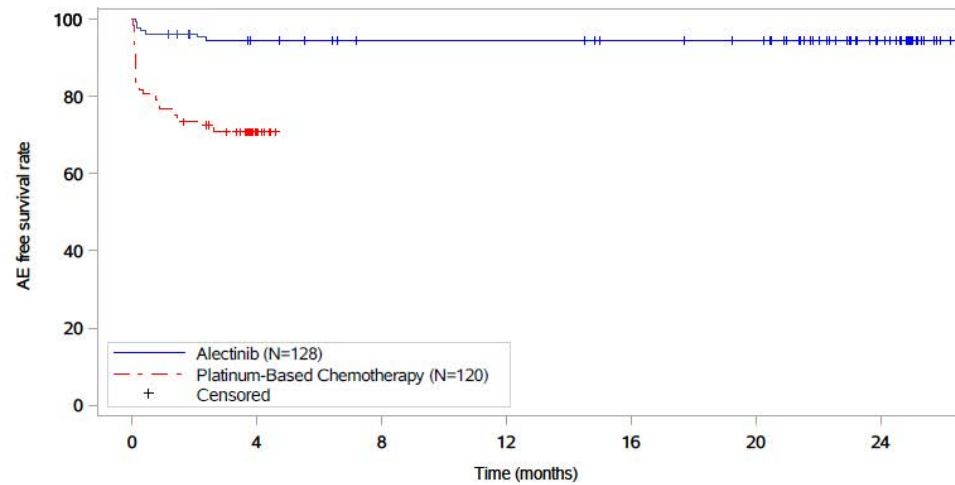
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation





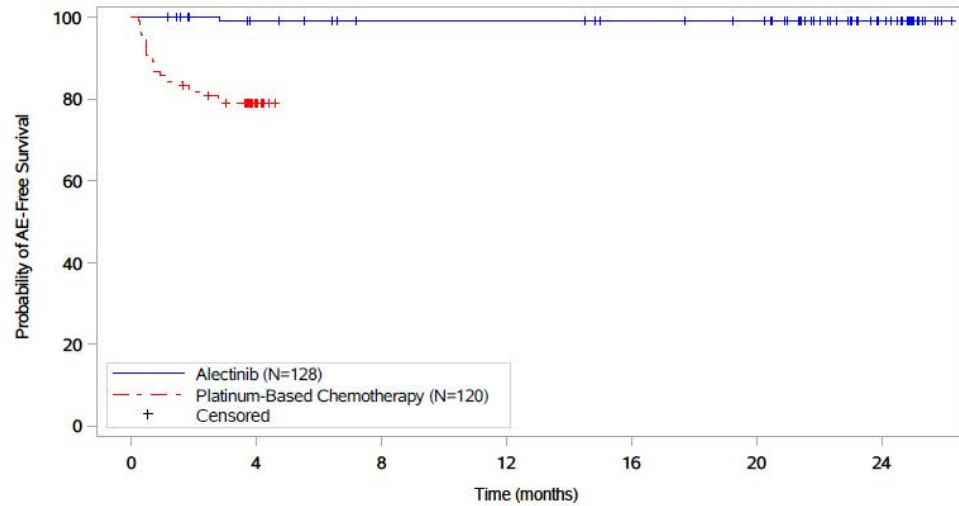
Patients at risk								
Alectinib	128	116	111	111	108	105	78	
Platinum-Based Chemotherapy	120	15	NE	NE	NE	NE	NE	
Patients censored								
Alectinib	0	7	12	12	15	17	44	
Platinum-Based Chemotherapy	0	89	NE	NE	NE	NE	NE	

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Unwohlsein (PT, UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation



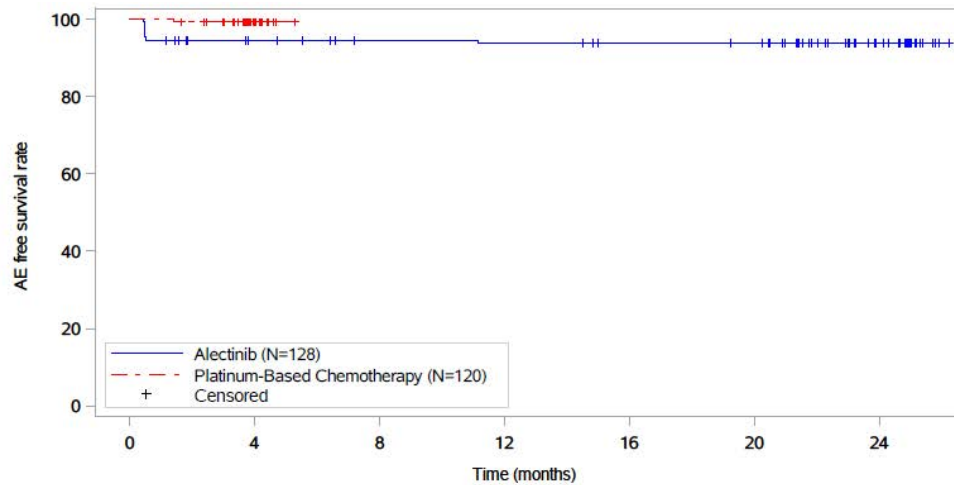
Patients at risk								
Alectinib	128	115	110	110	107	105	79	
Platinum-Based Chemotherapy	120	11	NE	NE	NE	NE	NE	
Patients censored								
Alectinib	0	6	11	11	14	16	42	
Platinum-Based Chemotherapy	0	74	NE	NE	NE	NE	NE	

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation



Patients at risk								
Alectinib	128	120	115	115	112	110	83	
Platinum-Based Chemotherapy	120	12	NE	NE	NE	NE	NE	
Patients censored								
Alectinib	0	7	12	12	15	17	44	
Platinum-Based Chemotherapy	0	83	NE	NE	NE	NE	NE	

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hämatopoetische Zytopenien (SMQ, schwere UEs). der Studie ALINA, Gesamtpopulation



Patients at risk							
Alectinib	128	114	109	108	105	104	77
Platinum-Based Chemotherapy	120	19	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored							
Alectinib	0	7	12	12	15	16	43
Platinum-Based Chemotherapy	0	100	NE	NE	NE	NE	NE

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (PT, schwere UEs) der Studie ALINA, Gesamtpopulation