

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Alectinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anaplastischem-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Für die Bewertung ergaben sich 3 Fragestellungen, die sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Tabelle 2 zeigt die Fragestellungen in der Übersicht.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)</li> </ul> Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</li> </ul>
2	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	<b>Docetaxel oder Pemetrexed</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib (Fortsetzung)

3	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	BSC <sup>b</sup>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Bezeichnungen für die 3 Patientenpopulationen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Fragestellungen 1 und 2 um Ceritinib. In Fragestellung 3 erweitert der pU die Patientenpopulation um solche Patientinnen und Patienten, für die Ceritinib nicht infrage kommt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## Ergebnisse

### ***Fragestellungen 1 und 2: Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben bzw. für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt***

Für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 hat der pU keine direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten oder nicht randomisierten Studien zum Vergleich von Alectinib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert. Er hat daher Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt.

Zu Alectinib schließt der pU für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils Teilpopulationen aus 2 1-armigen, prospektiven Phase-II-Studien (Studien NP28673 und NP28761) ein. Bei beiden Studien handelt es sich um 1-armige, multizentrische Zulassungsstudien von Alectinib. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem (AJCC Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasierendem (AJCC Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib waren.

Aufseiten der Vergleichstherapie zieht der pU für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben) für den Endpunkt Gesamtüberleben Daten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) heran. Aufgrund des nicht interventionellen Designs handelt es sich bei den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank um eine retrospektive Fallserie. Da der pU für Fragestellung 1 keine weiteren relevanten Studien im Anwendungsgebiet von Alectinib identifiziert hat, zieht er für weitere Endpunkte als beste Annäherung den Arm der platinbasierten Kombinationschemotherapie der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) PROFILE 1014 heran. Die Studie wurde nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Alectinib durchgeführt, da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten therapienaiv und nicht mit Crizotinib vorbehandelt waren.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) zieht der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls Daten aus der US-amerikanischen Krebsdatenbank Flatiron Health heran. Für weitere Endpunkte zieht der pU den Vergleichsarm der RCT ASCEND-5 heran. Diese Studie ASCEND-5 liegt innerhalb des Anwendungsgebiets von Alectinib und untersucht die für Fragestellung 2 relevante Patientenpopulation.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1) und Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2) abzuleiten.

#### *Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit Daten der Flatiron-Health-Datenbank (Fragestellungen 1 und 2) zum Endpunkt Gesamtüberleben*

Für den Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1) und Pemetrexed oder Docetaxel (Fragestellung 2) stellt der pU die jeweils relevanten Teilpopulationen der 1-armigen Alectinib-Studien den Daten aus einer US-amerikanischen Krebsdatenbank (Flatiron-Health-Datenbank) zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind, mittels Propensity Score Matching gegenüber.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens stützt sich der pU auf die Ergebnisse der „adjustierten Zentralanalyse“. Im Rahmen der adjustierten Analyse werden die Patientengruppen mittels „inverse probability of treatment weighting“ gewichtet, wodurch auf beiden Seiten des

Vergleichs künstlich erhöhte Fallzahlen entstehen. Daraus resultieren bei der Berechnung des jeweiligen Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio zu schmale Konfidenzintervalle, die eine unangemessen hohe Genauigkeit suggerieren und damit zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet sind. Dies geht aus den Ausführungen des pU zu den Analysen nicht hervor.

Hinzu kommt, dass sich die Überlebenszeitdaten von Patientinnen und Patienten, die mit Docetaxel oder Pemetrexed behandelt wurden, aus der vom pU zur Fragestellung 2 herangezogenen Studie ASCEND-5 und aus der Flatiron-Health-Datenbank deutlich unterscheiden. Die Patientinnen und Patienten der ASCEND-5-Studie überleben mehr als doppelt so lange, wie die Patientinnen und Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank (Median: 20,1 vs. 8,7 Monate), was zusätzlich die Aussagekraft des vom pU vorgelegten Effekts aus seiner „adjustierten Zentralanalyse“ infrage stellt.

Abgesehen von der Tatsache, dass die vom pU dargestellten Effekte zum Gesamtüberleben in keinem Fall so groß sind, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten, lassen sich die Effekte aufgrund der genannten erheblichen Unsicherheiten auch nicht zuverlässig beurteilen. Ein Zusatznutzen kann deshalb für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 nicht abgeleitet werden.

*Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit der Studie PROFILE 1014 zur Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie (Fragestellung 1)*

Für Fragestellung 1 führt der pU neben dem Vergleich mit den Daten aus der Flatiron-Health-Datenbank zum Endpunkt Gesamtüberleben zu weiteren Endpunkten einen deskriptiven Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Hierzu hat der pU Ergebnisse der für diese Fragestellung relevanten Teilpopulationen der Alectinib-Studien NP28761 und NP28673 den Ergebnissen für die zweckmäßige Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie aus dem Chemotherapiearm der Studie PROFILE 1014 gegenübergestellt. Effektschätzer mit Konfidenzintervallen und p-Werten legt der pU nicht vor.

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind allerdings nicht so groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich daher kein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie platinbasierte Kombinationschemotherapie ableiten.

*Vergleich von 1-armigen Studien mit Alectinib mit der Studie ASCEND 5 zur Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed (Fragestellung 2)*

Für Fragestellung 2 führt der pU neben dem Vergleich mit den Daten der Flatiron-Health-Datenbank zum Endpunkt Gesamtüberleben zu weiteren Endpunkten einen deskriptiven Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Hierzu hat der pU Ergebnisse der für diese Fragestellung relevanten Teilpopulationen der Alectinib-Studien

NP28761 und NP28673 den Ergebnissen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed aus dem Chemotherapiearm der Studie ASCEND-5 gegenübergestellt. Effektschätzer mit Konfidenzintervallen und p-Werten legt der pU nicht vor.

Auch für Fragestellung 2 sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht so groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich daher kein Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

### *RCT ALUR*

Der pU identifiziert mit seiner Recherche eine derzeit laufende RCT zum direkten Vergleich von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor sowohl mit Crizotinib als auch mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vorbehandelt wurden (Studie ALUR). Bis zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA am 27.04.2017 waren dem pU nach die Ergebnisse dieser Studie noch nicht verfügbar und sollten, sofern sie im Laufe des Verfahrens zur Verfügung stehen, nachgereicht werden. Im Studienregister ClinicalTrials.gov ist als Datum der primären Datenanalyse der 26.01.2017 angegeben. Dem Dossier des pU ist jedoch nicht zu entnehmen, warum die Daten der RCT ALUR zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorlagen. Vor dem Hintergrund, dass der pU mit der Dossiereinreichung Daten einer direkt vergleichenden Studie ankündigt, die potenziell für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt) relevant ist, ist nicht nachvollziehbar, warum er mit dem Dossier einen aufwendigen, aber auf höchst unsicheren Daten beruhenden Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorlegt. Daher ist die vorliegende Bewertung der Fragestellung 2 auf Basis der vorgelegten Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vermutlich irrelevant.

### ***Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt (Fragestellung 3)***

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 3 keine Daten zum Vergleich von Alectinib mit Best supportive Care (BSC) vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber BSC. Ein Zusatznutzen von Alectinib ist für Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib und einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die noch keine Chemotherapie erhalten haben	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: ▪ <b>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder ▪ <b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2: ▪ Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Zusatznutzen nicht belegt
2	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt	<b>Docetaxel oder Pemetrexed</b>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Crizotinib-vorbehandelte, erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.