

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 pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

Für die Nutzenbewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Alectinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	Crizotinib
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>ALK: Anaplastische-Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Ergebnisse

Studienpool

In die Nutzenbewertung von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib wird die Studie ALEX eingeschlossen. Bei der Studie ALEX handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Alectinib mit Crizotinib.

Charakteristika der Studie ALEX

In die Studie wurden systemisch nicht vorbehandelte Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem (Stadium IIIB) beziehungsweise metastasierendem (Stadium IV) NSCLC mit oder ohne asymptomatischen Hirnmetastasen und einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Alectinib (N = 152) oder mit Crizotinib (N = 151) zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten hatten zu mehr als die Hälfte (etwa 60 %) zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression (systemische Progression und / oder symptomatische ZNS-Progression), inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod behandelt. Patientinnen und Patienten mit isoliertem asymptomatischem ZNS-Progress konnten die Behandlung mit Alectinib oder Crizotinib nach lokaler Therapie der Metastase (z. B. stereotaktische Radiotherapie oder Operation) im Ermessen des Prüfarztes fortführen bis zum systemischen Progress und / oder symptomatischem ZNS-Progress.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). In der Studie ALEX wurden die Symptomatik, der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bis zu 6 Monate über das Behandlungsende hinaus erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossene Studie ALEX als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die Symptomatik wurde über die Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Dabei wurden die Symptome beziehungsweise Symptomkomplexe Dyspnoe und Schmerzen durch beide Fragebogen erhoben. Ausgewertet wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Dabei lagen für alle Endpunkte Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor, für Symptome, die spezifisch für das Lungenkarzinom sind, lagen auch Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor.

Für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigen sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Ebenso zeigt sich für das Symptom Dysphagie, erhoben mittels EORTC QLQ-LC13, für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für die Symptome Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Dysphagie jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Für das Symptom Bluthusten zeigt sich für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Für Dyspnoe, erhoben mittels EORTC QLQ-LC13, zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Für die weiteren Symptome erhoben über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die weiteren Symptome jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erfasst über die EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Skala globaler Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Ausgewertet wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Dabei lagen für alle Endpunkte Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor, für den globalen Gesundheitsstatus und die kognitive Funktion lagen außerdem Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor. Weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- spezifische UEs

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen, gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), Erkrankungen des Nervensystems sowie Torsade de pointes / QT-Verlängerung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

Dabei liegt für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib.

Für die Endpunkte Myalgie sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für den Endpunkt Myalgie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege ergibt sich dabei eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Alectinib gegenüber Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.

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:

In der Gesamtschau ergeben sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes, zum Teil für einzelne Subgruppen.

In der vorliegenden Bewertung basiert der Zusatznutzen hauptsächlich auf einer Verringerung einiger Nebenwirkungen. Die Ergebnisse der mittels EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö sowie Appetitverlust weisen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE). Es ist unklar, ob und inwiefern diese positiven Effekte von Alectinib Ausdruck eines Verhinderns bzw. Hinauszögerns von Symptomen verbunden mit ZNS-Metastasen oder von Nebenwirkungen der Vergleichstherapie sind.

Dem gegenüber stehen außer negativen Effekten bei anderen Nebenwirkungen auch negative Effekte bei den krankheitsspezifischen Symptomen Bluthusten und Dyspnoe. Zum Gesamtüberleben zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Zusatznutzen von Alectinib.

Zusammenfassend gibt es für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

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

Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^b	Crizotinib	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.