

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Alectinib

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ALINA

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

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

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

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

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

Studie ALINA für die Nutzenbewertung nicht geeignet

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

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.