

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. August 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Alectinib

veröffentlicht am 1. August 2017

Vorgangsnummer 2017-05-01-D-281

IQWiG Bericht Nr. 526

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Alectinib (Alecensa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Mit der Nutzenbewertung von Alectinib (Alecensa®) wird bereits das dritte neue Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines *ALK* Rearrangements durchgeführt. Alectinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA entweder eine Monochemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Best Supportive Care festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
bisher keine Chemotherapie, ECOG 0-2	Platinderivat + Drittgenerationszytostatikum	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
bisher keine Chemotherapie, ECOG 2	Gemcitabin oder Vinorelbin	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nach Vorbehandlung mit Platinbasierter Chemotherapie, für Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed geeignet	Docetaxel oder Pemetrexed	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nach Vorbehandlung mit Platinbasierter Chemotherapie, nicht für Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed geeignet	Best Supportive Care	-	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- In der aktuellen, klinischen Situation ist Ceritinib die therapeutische Alternative. Diese Festlegung hat sich seit der Planung der Zulassungsstudie zu Alectinib geändert.
- Basis sind die Daten einer gepoolten Analyse von zwei Phase II-Studien bei 225 Patienten nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Zusätzlich stehen die Daten einer randomisierten Studie Phase III-Studie zum Vergleich von Alectinib vs Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie sowie Crizotinib zur Verfügung.
- Die Ergebnisse liegen mit einer Remissionsrate von 51%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 8,3 Monaten und einem medianen Gesamtüberlebenszeit von 26 Monaten numerisch oberhalb der Ergebnisse von Ceritinib und deutlich oberhalb der Chemotherapie-Ergebnisse.
- Die Daten der jetzt zusätzlich vorliegenden Phase-III-Studie ALUR bestätigen diese Ergebnisse. Alectinib führt gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15), einer Steigerung der Remissionsrate und zu einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht signifikant, aber aufgrund einer hohen Switching-(Crossover-)Rate von 63% aus dem Chemotherapie- in den Alectinib-Arm nur eingeschränkt bewertbar. Besonders hervorzuheben ist die hohe Wirksamkeit von Alectinib bei ZNS-Metastasen (progressionsfreies Überleben HR 0,16) einschl. eines sogenannten

"protektiven Effektes" auf die Entwicklung von Hirnmetastasen unter laufender Behandlung mit Alectinib.

Alectinib ist der wirksamste und bestverträgliche der bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren.

2. Einleitung

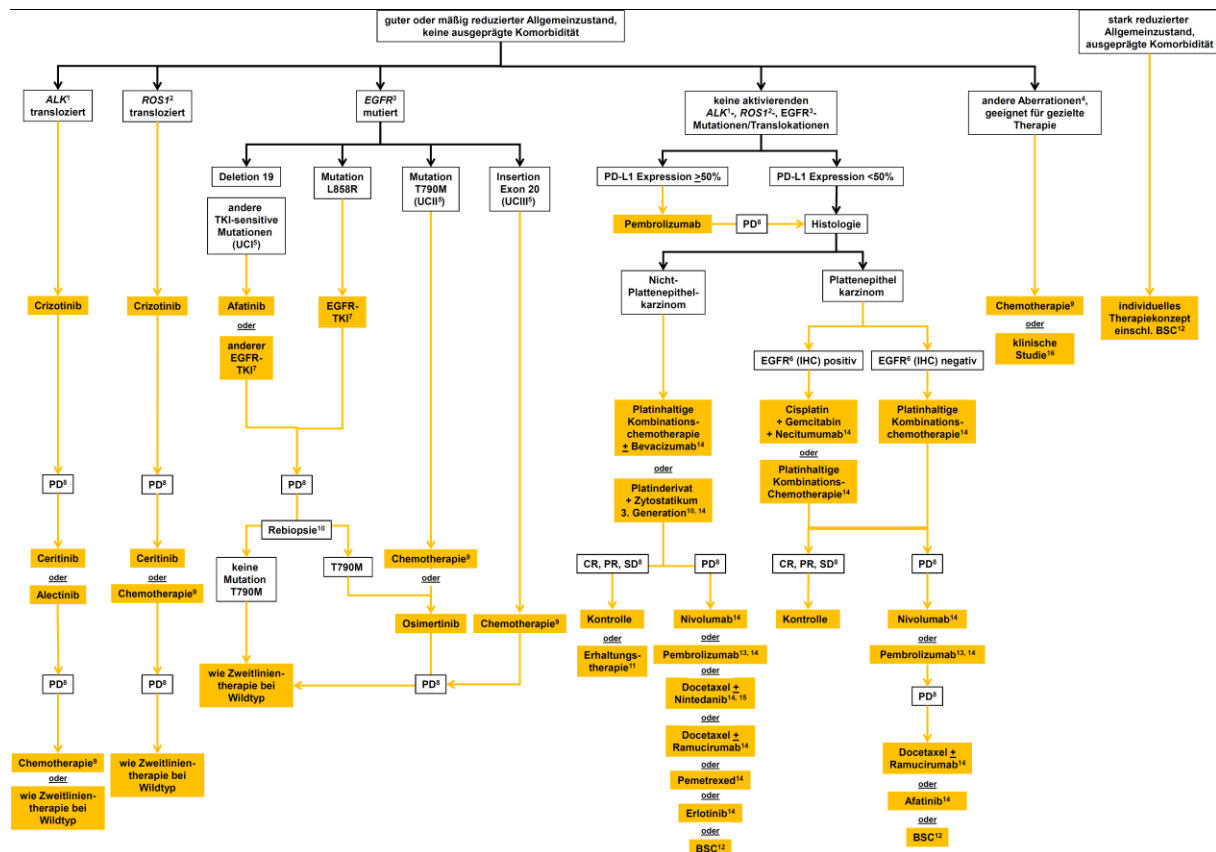
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in

Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (ICH); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende *ALK1*, *ROS1* oder *EGFR*-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; wurde nur bei Patienten getestet, die nicht mit einem Anti-PD1 Antikörper vorbehandelt waren; ¹⁴der formelle Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind; ¹⁵Nintedanib bei Adenokarzinom; ¹⁶klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.

Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren bei Patienten mit ALK+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Shaw, 2013 [3]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 ⁶ p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 ⁷ p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. ⁹
Shaw, 2017 [4]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Ceritinib	231	6,9 vs 39,1	1,6 vs 5,4 0,41 p < 0,001	20,1 vs 18,1 1,00 n. s.
Shaw, 2016 [5], Ou, 2017 [6] Yang, 2017 [7]	Zweitlinie		Alectinib	225	51,3	8,3	26
Novello, 2017 [8]	Drittlinie, nach platinhaltiger Chemotherapie und nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Alectinib	107	2,9 vs 37,5	1,4 vs 9,6 0,15 p < 0,001	n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Alectinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC ist bei

- Patienten nach Crizotinib in der Erstlinientherapie Ceritinib
- Patienten nach platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinientherapie Crizotinib

Crizotinib und Ceritinib sind wirksamer und besser verträglich als Docetaxel oder Pemetrexed. Der G-BA hat beiden Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen.

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung sind die beiden einarmigen Phase-II-Studien NP28761 und NP28673. In beide Studien wurden Patienten nach Vorbehandlung mit Crizotinib aufgenommen. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien wurde in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6, 7].

Darüber hinaus stehen die Daten der randomisierten Phase III-Studie ALUR zur Verfügung. Die Ergebnisse werden beim diesjährigen ESMO-Kongress Anfang September 2017 in Madrid vorgestellt [8]. In ALUR wurden 107 Patienten nach Vorbehandlung mit platinhaltiger Chemotherapie und nach Vorbehandlung mit Crizotinib 2:1 randomisiert zwischen Alectinib und Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Diese Daten wurden bisher nicht publiziert und liegen nur als Abstract oder in Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers vor. In ALUR wurde auch die kumulative Hirnmetastasierung bei Patienten mit initial bereits vorliegender Hirnmetastasierung und bei Patienten ohne Nachweis einer Hirnmetastasierung zu Studienbeginn analysiert.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war nicht primärer Endpunkt der Phase II-Zulassungsstudien. In der gepoolten Analyse beider Zulassungsstudien lag die mediane Überlebenszeit bei 26 Monaten, numerisch um 6-8 Monate höher als in anderen Studien mit ALK-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie, siehe Tabelle 2.

In ALUR war die Gesamtüberlebenszeit zwischen Alectinib und Chemotherapie nicht unterschiedlich. Allerdings wechselten 62,9% der Patienten bei Progress vom Chemotherapie- in den Alectinib-Arm. Dieser Wechsel fand sehr früh statt. Ein belastbarer Vergleich der Gesamtüberlebenszeit in den beiden Studienarmen ist nicht möglich.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudien, aber der randomisierten Studie ALUR. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in den Phase II-Zulassungsstudien mit 8,3 Monaten berechnet. Dieses Ergebnis liegt numerisch deutlich oberhalb von Ceritinib in der Zweitlinientherapie und um ein Mehrfaches oberhalb des medianen progressionsfreien Überlebens von 1,6 Monaten unter Docetaxel oder Pemetrexed in der Ceritinib-Zulassungsstudie [4].

Die jetzt zusätzlich vorliegende Phase-III-Studie ALUR bestätigt diese Daten. Das progressionsfreie Überleben unter Alectinib liegt bei 9,6 Monaten, unter Chemotherapie bei 1,4 Monaten. Der Hazard Ratio liegt bei 0,15.

Klinisch von besonderer Relevanz ist, dass das Risiko für eine Progression im ZNS durch Alectinib gegenüber einer Chemotherapie um 84% gesenkt wird. Diese Daten sind konsistent mit den Daten zur Erstlinientherapie in der ALEX Studie [9]

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Phase II-Zulassungsstudien. Die Remissionsrate lag in den Alectinib-Studien bei 51%, numerisch höher als für Ceritinib in der Zweitlinientherapie.

Das Ansprechen bei Patienten mit ZNS Metastasen ist klinisch besonders relevant. Die Ansprechrate wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit 70% (7/10 Patienten) berechnet. Nach den RANO-Kriterien für Hirntumore lag die Ansprechrate bei 28,6%.

In ALUR lag die Ansprechrate unter Alectinib bei 37,5% (Investigator) bzw. 36,1% (Independent Review).

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in den Phase II-Zulassungsstudien bei 40% der Patienten unter Alectinib auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Veränderungen von Laborparametern, vor allem Transaminasen und Bilirubin. 6% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

In ALUR lag die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Alectinib bei 27,1%, unter Chemotherapie bei 41,2%. Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Docetaxel oder Pemetrexed wirkt niedrig, ist aber wesentlich durch die sehr kurze, mediane Beobachtungszeit von 1,4 Monaten beeinflusst.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Direkt vergleichende Daten liegen in den Phase II-Studien nicht vor. Auch aus ALUR liegen keine Daten zur Lebensqualität und Patient-Reported Outcome vor.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Ein Zusatznutzen von Alectinib ist mit der angewandten Methodik nicht erfassbar.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Alectinib ist der wirksamste, bisher zugelassene ALK-Inhibitor. In der Zweitlinientherapie sind die Ergebnisse unter Alectinib numerisch besser als unter Ceritinib. Da Ceritinib in einer randomisierten Studie wirksamer als eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist und hierfür auch einen beträchtlichen Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung zuerkannt bekam, ergeben sich starke indirekte Hinweise auf einen Zusatznutzen von Alectinib. Die hohe Effektivität der Substanz auf vorliegende Hirnmetastasen und ein in der randomisierten Studie darstellbarer "protektiver Effekt" auf die kumulative Entwicklung von Hirnmetastasen bei initial fehlenden cerebralen Metastasen stellen ein gesondertes Alleinstellungsmerkmal der Substanz von hoher klinischer Relevanz dar.

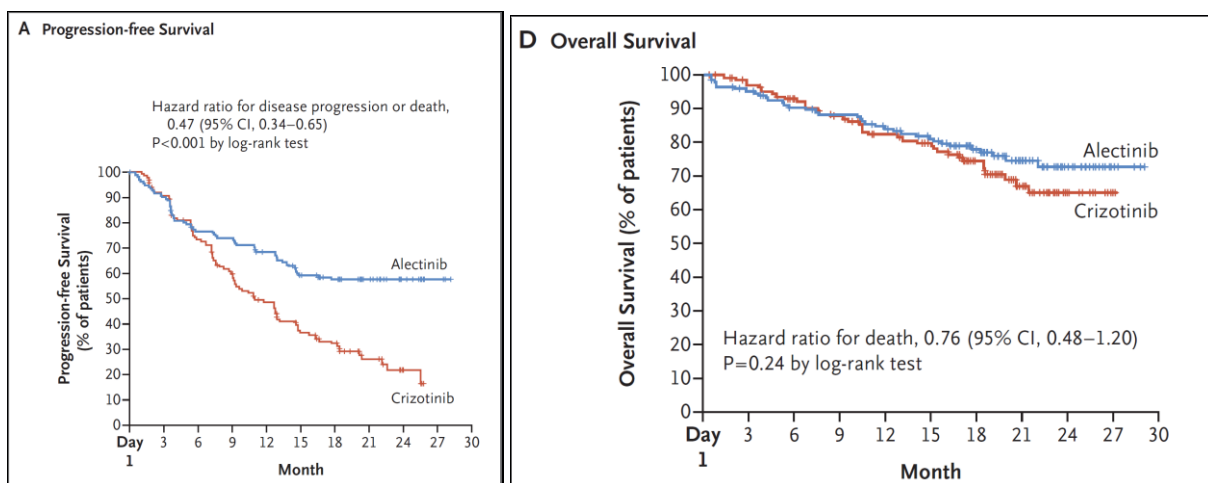
Vergleichbar zur Situation bei Osimertinib wurden die Daten der Phase II-Studien zu Alectinib aktuell durch die Ergebnisse der Phase III-Studie ALUR in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und die Remissionsrate bestätigt. Die Gesamtüberlebenszeit ist aufgrund einer hohen Switching-Rate nur eingeschränkt beurteilbar.

Die insgesamt hohe Wirksamkeit von Alectinib wurde zwischenzeitlich auch in der Erstlinientherapie bestätigt [9]. Daten der kürzlich publizierten Studie ALEX zeigen die Wirksamkeit von Alectinib gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie, siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Alectinib vs Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK+ NSCLC [9]

A: progressionsfreies Überleben

B: Gesamtüberleben



Diese Ergebnisse sind kongruent mit der ausschließlich in Japan durchgeführten Studie J-ALEX mit demselben Studiendesign [10].

Der Schlüssel zur Bewertung von Alectinib in diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung liegt zum einen in der recht homogenen Patientenpopulation aufgrund der molekularen Charakterisierung. Der Schlüssel liegt zum anderen in der Größe und der Qualität der Phase II-Studien. Nach unserer Einschätzung bietet die Analyse von 225 Patienten in einer molekular definierten Indikation eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse real sind.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886
4. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:874-886, 2017. DOI: 10.1016/S1470-

[2045\(17\)30339-X](#)

5. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al.: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:234-242, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](#)
6. Ou SH, Ahn JS, de Petris L et al.: Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A phase II global study. *J Clin Oncol* 34:661-668, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.9443](#)
7. Yang YC, Ou SI, de Petris L et al.: Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017 Jul 6. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.06.070](#)
8. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al.: Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) ESMO Abstract submitted, 2017.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al.: Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017 Jun 6. DOI: [10.1056/NEJMoa1704795](#)
10. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al.: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 390:29-39, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand