

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

24. April 2018

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

Alectinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)

veröffentlicht am 3. April 2018

Vorgangsnummer 2018-01-01-D-326

IQWiG Bericht Nr. 612

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. ZNS Metastasen
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 5. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Mit Alectinib (Alecensa®) wird bereits das dritte neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines *ALK* Rearrangements bewertet. Der G-BA hat Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie 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

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Crizotinib	beträchtlich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- In der aktuellen, klinischen Situation sind Ceritinib oder Crizotinib die therapeutischen Alternativen und bilden die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von ALEX, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 303 bisher unbehandelten Patienten mit *ALK*-positivem NSCLC, in der Alectinib mit Crizotinib verglichen wird. Weiterhin stehen die Daten der japanischen Studie J-ALEX zur Verfügung, in der ebenfalls Alectinib mit Crizotinib verglichen wurde. Die Dosierung in J-ALEX war mit 600 mg/Tag niedriger als in ALEX mit 1.200 mg/Tag.
- Alectinib führt in ALEX zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,50, in J-ALEX mit einem Hazard Ratio von 0,31. Alectinib führt in beiden Studien gegenüber Crizotinib nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit sind durch die relative kurze Nachbeobachtungszeit und eine mögliche Zweitlinientherapie mit Alectinib im Kontrollarm nur eingeschränkt aussagekräftig.
- Alectinib hat eine besonders hohe Wirksamkeit im ZNS. Bis zum Datenschnitt hatten nur 6,8% der Patienten im Alectinib-Arm eine neue ZNS-Manifestation erlitten gegenüber 37,6% der Patienten im Crizotinib-Arm.

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

2. Einleitung

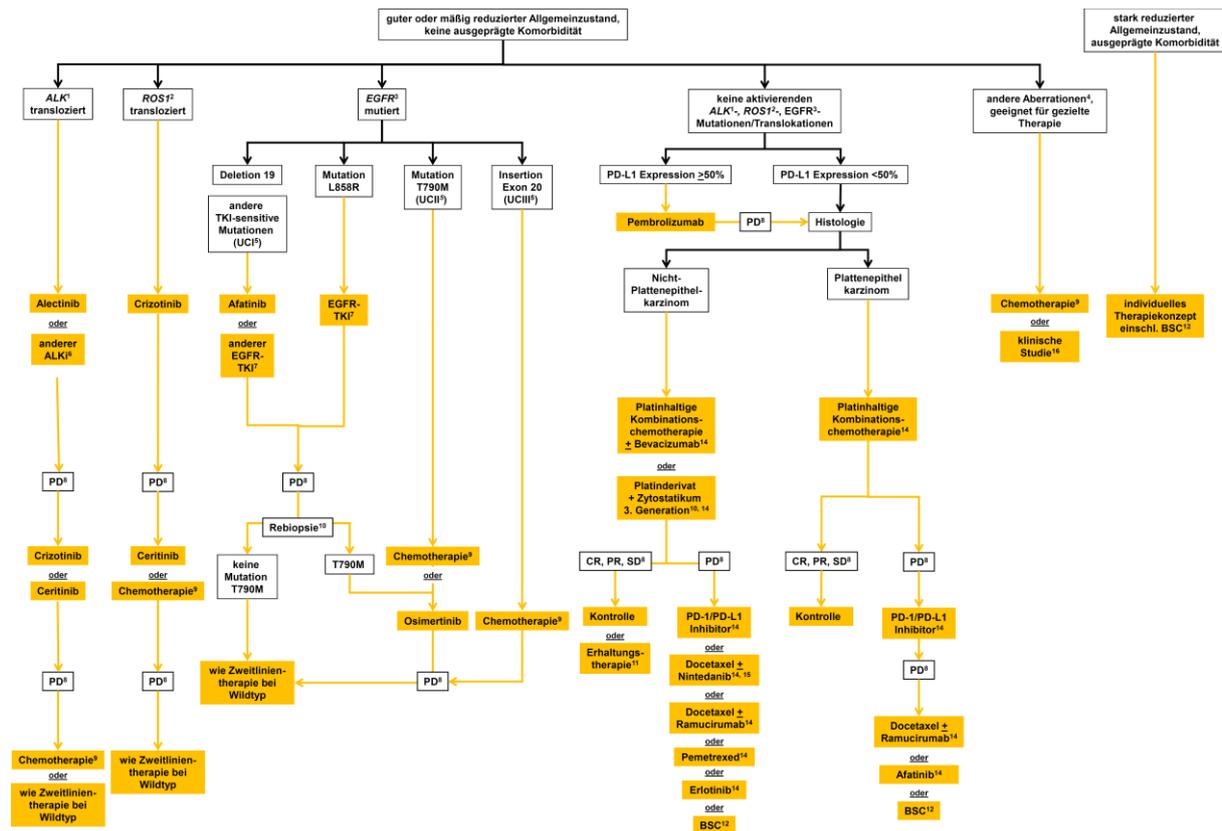
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten 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 und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt. Die neuen Empfehlungen zur Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Platin/Pemetrexed sind hier noch nicht aufgenommen.

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; ⁶ALKi – ALK-Inhibitoren Alectinib, Ceritinib, Crizotinib; ⁷EGFR – 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, Vinorelbine; 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)
Solomon, 2014 [3]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin oder Pemetrexed/ Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 ⁶ p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ n. s.
Soria, 2017 [4]	Erstlinie	Platin-ba- sierte Kombi- nation, ge- folgt von Pemetrexed Erhaltung	Ceritinib	376	26,7 vs 72,5 p < 0,0001	8,1 vs 16,1 0,55 p < 0,00001	26,2 vs n.e. 0,73 p = 0,056
Hida, 2017 [5]	Erstlinie	Crizotinib 600 mg/Tag	Alectinib	133		10,2 vs n. e. 0,31 ⁷	n.e. vs n.e.
Peters, 2017 [6] Dossier	Erstlinie	Crizotinib 1.200 mg/Tag	Alectinib	303	76 vs 83 ⁵ p = 0,09	11,1 vs 25,7 0,50 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,76 n.s. ⁹

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. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Alectinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC aufgrund der bisherigen Zulassungen und der Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind

- Crizotinib oder
- Ceritinib

Der G-BA hat beiden Arzneimitteln in der Erstlinientherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen.

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie ALEX. Deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. J-ALEX wurde nur in Japan durchgeführt. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten ohne und mit Vortherapie. 133 der 207 Studienpatienten in J-ALEX erhielten Alectinib als Erstlinientherapie [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 9. Februar 2017 waren im Alectinib-Arm 23,5%, im Crizotinib-Arm 27,0% der Patienten verstorben. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht, die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. In den Kaplan-Meier-Kurven läuft der Alectinib-Arm in den ersten 6 Monaten etwas unterhalb des Crizotinib-Arms, dann laufen die Kurven parallel und separieren sich nach etwa 15 Monaten zugunsten des Alectinib-Arms.

Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine weitere explorative Analyse zum 1. Dezember 2017 sowohl zum primären als auch zu den sekundären Endpunkten durchgeführt. Die Ergebnisse sind nicht im Dossier enthalten.

In der Zulassungsstudie war Crossover (Switching) nicht erlaubt. Allerdings war Alectinib in teilnehmenden Ländern während der Laufzeit der Zulassungsstudie bereits zugelassen.

Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier.

In J-ALEX waren zum Zeitpunkt der Publikation erst 9 der 207 Patienten verstorben, eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit liegt nicht vor.

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. Sekundäre Endpunkte von ALEX mit Bezug zu ZNS Metastasen waren

- Zeit bis zum ZNS Progress
- Ansprechrate
- Dauer des Ansprechens.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median des progressionsfreien Überlebens unter Alectinib bei 25,7 Monaten versus 10,4 Monaten unter Crizotinib (HR 0,50). Bei den 133 Patienten in der Erstlinientherapie von J-ALEX lag der Median der progressionsfreien Überlebenszeit bei 10,2 Monaten im Crizotinib-Arm und war im Alectinib-Arm nicht erreicht (HR 0,31).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsraten sind in beiden Studienarmen hoch (78,9 vs 72,2%). Die Unterschiede sind nicht signifikant.

4. 3. 2. 3. ZNS-Metastasen

Die Zahl der Patienten mit ZNS-Progress war im Crizotinib-Arm deutlich höher als im Alectinib-Arm (HR 0,16). Insbesondere hatten unter Alectinib nur 6,8% der Patienten eine neue ZNS-Manifestation erlitten, gegenüber 37,6% der Patienten im Crizotinib-Arm.

Die objektive Ansprechrate bei ZNS-Metastasen lag unter Alectinib bei 59,4% versus 25,9% unter Crizotinib. Auch die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens war unter Alectinib deutlich verlängert. In der ergänzenden Analyse nach den RANO-Kriterien wurde dieser Unterschied nicht bestätigt.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 traten in der Zulassungsstudie bei 41% der Patienten unter Alectinib versus 51% unter Crizotinib auf. Nebenwirkungen, die unter Alectinib häufiger als unter Crizotinib auftraten waren Anämie, Myalgie, erhöhtes Bilirubin, Gewichtszunahme, muskuloskelettale Schmerzen und Photosensibilität. Unter Crizotinib traten häufiger Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auf. Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen wurden bei 11% der Patienten im Alectinib- und bei 13% der Patienten im Crizotinib-Arm berichtet.

4. 3. 2. 5. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung von Hämoptoe und von Dyspnoe ist unter Alectinib kürzer als unter Crizotinib. Weitere Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf direkt krankheitsassoziierte Symptome sind nicht erkennbar. Unterschiede bei der Zeit bis zum Auftreten von Diarrhoe sind durch Nebenwirkungen bedingt, siehe Kapitel 4. 3. 2. 4.

Der Gesamtgesundheitszustand wurde mit EQ-5D VAS erfasst, hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Die Studie J-ALEX wurde allerdings bei der Studienrecherche (Seite 55 des Berichtes) und wohl auch in der Kommunikation mit dem Fachexperten nicht identifiziert, obwohl die Ergebnissen bereits im Juli 2017 in Lancet Oncology publiziert [5] worden waren.

Der Vorschlag eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Alectinib beruht auf der Verringerung einiger Nebenwirkungen gegenüber Crizotinib.

Die starke Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem HR von 0,46 und der dramatische Effekt von Alectinib auf das Auftreten von Hirnmetastasen sind mit der angewandten Methodik nicht erfassbar.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Alectinib ist der wirksamste, bisher zugelassene ALK-Inhibitor. Dieser Effekt war bereits in der Zweitlinientherapie erkennbar und zeigt sich jetzt auch in der Erstlinientherapie. Alectinib führt in der Zulassungsstudie gegenüber Crizotinib zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,47, bestätigt in der japanische Studie J-ALEX mit einem Hazard Ratio von 0,31. Der Effekt in der japanischen Studie war so deutlich, obwohl die Dosierung von Alectinib mit 600 mg nur die Hälfte der von der EMA zugelassenen Dosierung von 1.200 mg betrug.

Die Überlebenszeit wird durch Alectinib nicht verlängert. Allerdings findet die Überlebenszeitanalyse früh statt. In ALEX war nur etwa ein Viertel der Patienten beim Datenschnitt verstorben, in J-ALEX

weniger als 10% der Patienten. Die Gesamtmortalität kann auch durch ein nicht im Studienprotokoll im vorgesehenes Switching beeinflusst werden. Alectinib ist in vielen Ländern der ALEX-Studie in der Zweitlinie zugelassen und kann den Patienten im Crizotinib-Arm bei Progress nicht vorenthalten werden. Diese Postprogressionstherapie wurde im Dossier nicht dokumentiert.

Ebenfalls in der Zweitlinientherapie war bereits der starke Effekt von Alectinib bei Hirnmetastasen deutlich geworden. Dies bestätigt sich jetzt in der Erstlinientherapie. Am deutlichsten ist der Effekt auf die Verhinderung des Auftretens von ZNS-Manifestation. ZNS-Metastasen führen zu einer raschen Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund der belastenden neurologischen Symptome. Die hohe Liquorgängigkeit von Alectinib ist ein Alleinstellungsmerkmal dieses Arzneimittels.

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. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 371:2167-2177, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440)
4. Soria JC, Tan TSW, Chiari R et al.: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 389:917-929, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
5. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795)
6. 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](https://doi.org/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), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg).

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand