

IQWiG-Berichte – Nr. 546

**Alectinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A17-19**

Addendum

Auftrag: A17-44
Version: 1.0
Stand: 29.09.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-19

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

04.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-44

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdig
- Gertrud Egger
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Alectinib, Karzinom – Nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02604342

Keywords: Alectinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02604342

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse	10
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	10
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	11
2.2.3 Ergebnisse.....	13
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	17
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	17
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	21
2.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	23
3 Literatur	24
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ALUR.....	26
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	2
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ALUR – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).....	3
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).....	4
Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).....	6
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	7
Tabelle 6: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).....	9
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	10
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	11
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	12
Tabelle 10: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	13
Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	18
Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alectinib im Vergleich zu Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).....	21
Tabelle 13: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
Tabelle 14: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	28
Tabelle 15: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	30
Tabelle 16: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	31
Tabelle 17: Häufige Abbrüche wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).....	32

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	26
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel).....	26
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 04.09.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-19 (Alectinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte in seinem Dossier [2] mit seiner Recherche die von ihm gesponserte, noch laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ALUR (NCT02604342) [3-6] identifiziert, zum direkten Vergleich von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed bei Patientinnen und Patienten mit anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor sowohl mit Crizotinib als auch mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden (Fragestellung 2). Bis zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Alectinib beim G-BA am 27.04.2017 waren nach Angaben des pU die Ergebnisse dieser Studie noch nicht verfügbar. Mit seiner Stellungnahme [7] hat der pU die Ergebnisse der Studie ALUR [3,8], wie im Dossier angekündigt, nachgereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie ALUR beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie ALUR bewertet.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ALUR ^b (NCT02604342)	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Studiendesign

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie ALUR.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ALUR – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ALUR	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem (Stadium IIIB) bzw. metastasiertem (Stadium IV) NSCLC mit oder ohne Hirnmetastasen, nach einer platinbasierten Chemotherapie und Crizotinib und ECOG-PS von 0 bis 2	Alectinib (N = 72) Chemotherapie ^b (N = 35) Davon behandelt mit Pemetrexed: n = 9 Docetaxel: n = 25	<u>Screening:</u> 28 Tage <u>Behandlung:</u> bis zum Progress ^c , inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Tod <u>Beobachtung:</u> Überleben: alle 3 Monate; Nebenwirkungen: bis 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation <u>Studienende:</u> Nachdem alle Patientinnen und Patienten bis zu 24 Monate zum Überleben nachbeobachtet wurde oder nach Versterben von 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten	40 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Italien, Republik Korea, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Spanien, Türkei, Ungarn 11/2015–laufend Datenschnitte: 26.01.2017 Primäre Analyse (nach 50 PFS Ereignissen) Finale Analyse geplant nach Studienende	primär: PFS (Prüfarzt beurteilt) sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: In den Studienunterlagen liegen keine Angaben dazu vor, nach welchen Kriterien im Vergleichsarm die Auswahl von Docetaxel bzw. Pemetrexed erfolgte.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten im Alectinibarm konnten bei Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes weiter mit Alectinib behandelt werden, sofern sie von der Behandlung profitierten. Patientinnen und Patienten im Chemotherapie-Arm konnten bei Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Alectinib wechseln, bei erneuter Krankheitsprogression konnten sie ebenfalls im Ermessen des Prüfarztes weiter mit Alectinib behandelt werden, sofern sie von der Behandlung profitierten.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie	Intervention	Vergleich
ALUR	<p>Alectinib 600 mg 2-mal täglich, oral, jeweils morgens und abends mit den Mahlzeiten</p> <p>Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt; Dosisreduktion in Schritten von 150 mg 2-mal täglich. Abbruch der Behandlung, wenn eine Dosis von 300 mg 2-mal täglich nicht toleriert wird oder bei Therapieunterbrechungen von mehr als 21 Tagen</p>	<p>Chemotherapie, jeweils alle 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemetrexed 500 mg/m², i.v. oder ▪ Docetaxel 75 mg/m², i.v. <p>Applikation, Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß Zulassung</p> <p><u>Zusätzliche Medikation im Pemetrexed-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Folsäure (0,35 bis 1 mg, oral), täglich 1 Woche vor erster bis 3 Wochen nach letzter Studienmedikation ▪ Vitamin B₁₂ (1 mg, i.m. oder äquivalente Dosis s.c.), 1. Dosis 1 Woche vor erster Pemetrexed-Gabe, danach alle 9 Wochen ▪ Dexamethason (4 mg, 2-mal täglich, oral) oder Äquivalent, am Tag der Behandlung, sowie ein Tag davor und danach <p><u>Zusätzliche Medikation im Docetaxel-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide gemäß lokaler Praxis (z. B. Dexamethason 8 mg, oral, 2-mal täglich, am Tag der Behandlung, sowie einen Tag davor und danach ▪ antiemetische Prophylaxe
Vor- und Begleitbehandlung		
Vorbehandlung		
platinbasierte Chemotherapie und Crizotinib		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung ▪ andere ALK-Inhibitoren 		
Begleitbehandlung		
Mit Vorsicht angewendet werden sollten		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Substrate des BCRP- oder P-gp-Transporters und solche, die einen engen therapeutischen Index (z. B. Digoxin, Methotrexat) haben ▪ Paracetamol bis 2 g täglich ▪ lokale Therapie (stereotaktische Strahlentherapie, Operation) bei Patienten mit Progress unter Alectinib mit erforderlicher Behandlungsunterbrechung, vor der Weiterbehandlung 	<p><u>Für Pemetrexed</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleitbehandlung gemäß Fachinformation <p><u>Für Docetaxel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit Granulozyten stimulierendem Faktor; eine primäre Prophylaxe sollte bei Patientinnen und Patienten ≥ 60 Jahre und / oder mit Komorbiditäten erfolgen ▪ Antiemetika, Antiallergika und andere, begleitende Behandlungen für durch Docetaxel induzierte Toxizitäten ▪ sonstige Begleitbehandlung gemäß Fachinformation 	

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut, Grapefruit oder Grapefruitsaft) oder Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Vortherapie vor Beginn der Studienmedikation ▪ systemische Immunsuppressiva, zytotoxische oder chemotherapeutische Behandlungen, Ergot-Derivate, Probenecid und Gallensäurebinder ▪ systemische Chemotherapie ▪ Strahlentherapie, mit Ausnahme der palliativen Behandlung von Knochenläsionen zur Schmerzkontrolle ▪ zusätzliche / andere experimentelle Studienmedikationen (außer während der Nachbeobachtung) 	<p><u>Für Pemetrexed</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung gemäß Fachinformation <p><u>Für Docetaxel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol sowie Grapefruit oder Grapefruitsaft) und CYP3A4-Induktoren ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung gemäß Fachinformation
<p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein; CYP3A: Cytochrom P450 3A; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; P-gp: P-Glykoprotein; s.c.: subkutan</p>		

Bei der Studie ALUR handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Alectinib mit Docetaxel oder Pemetrexed. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem oder rezidivierendem bzw. metastasierendem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Die Patientinnen und Patienten waren zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie und Crizotinib behandelt worden.

Die ALK-Translokation sollte mittels eines validierten Tests der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) (Vysis ALK Break-Apart Probe) oder eines validierten immunhistochemischen Tests (empfohlener Antikörper: D5F3) bestimmt sein.

Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 der Behandlung mit Alectinib oder Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) zugeteilt, stratifiziert nach dem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) und dem Vorliegen von Hirnmetastasen.

Die Behandlung mit Alectinib und Chemotherapie erfolgte bis zur Krankheitsprogression (mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] diagnostiziert) gemäß der jeweiligen Zulassung [9-11]. Abweichend von der Fachinformation konnten die Patientinnen und Patienten im Alectinibarm beim Eintreten einer Krankheitsprogression weiterhin mit

Alectinib behandelt werden, sofern im Ermessen des Prüfarztes ein klinischer Vorteil darin bestand. Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm konnten beim Eintreten einer Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes zu einer Behandlung mit Alectinib wechseln. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse (26.01.2017) hatten bereits 68,6 % der randomisierten Patientinnen und Patienten aus dem Chemotherapiearm zu einer Behandlung mit Alectinib gewechselt.

Tabelle 4 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 4: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ALUR	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 3 Monate nach letzter Dosis der Studienmedikation, maximal bis alle Patientinnen und Patienten bis zu 24 Monate nachbeobachtet wurden oder nach Versterben von 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten
Morbidität Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13)	Woche 3, Woche 6 und Woche 12 nach Therapiebeginn, danach alle 6 Wochen, bis zur Krankheitsprogression 3 Monate nach Therapieabbruch für Patienten, die nach Krankheitsprogression kein Alectinib erhalten bzw. zum Ende der randomisierten Behandlung für Patientinnen und Patienten, die nach Krankheitsprogression weiter mit Alectinib behandelt werden.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	Woche 3, Woche 6 und Woche 12 nach Therapiebeginn, danach alle 6 Wochen, bis zur Krankheitsprogression 3 Monate nach Therapieabbruch für Patienten, die nach Krankheitsprogression kein Alectinib erhalten bzw. zum Ende der randomisierten Behandlung für Patienten, die nach Krankheitsprogression weiter mit Alectinib behandelt werden.
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Patientinnen und Patienten, die nach Krankheitsprogression weiter mit Alectinib behandelt werden, werden bis 4 Wochen nach der letzten Dosis Alectinib beobachtet.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten der Studie ALUR.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie Charakteristika Kategorie	Alectinib	Chemotherapie
ALUR	N ^a = 72	N ^a = 35
Alter [Jahre], MW (SD)	54,5 (12,6)	58,8 (10,4)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	51 / 49
Ethnie, n (%)		
weiß	61 (84,7)	28 (80,0)
asiatisch	5 (6,9)	7 (20,0)
andere	6 (8,3)	0 (0)
Region, n (%)		
Westeuropa	50 (69,4)	21 (60,0)
Asien	4 (5,6)	7 (20,0)
anderen	18 (25,0)	7 (20,0)
Raucherstatus, n (%)		
Aktiver Raucher	2 (2,8)	2 (5,7)
Ex-Raucher	35 (48,6)	17 (48,6)
Nie-Raucher	35 (48,6)	16 (45,7)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	29 (40,3)	11 (31,4)
1	37 (51,4)	19 (54,3)
2	6 (8,3)	5 (14,3)
Erkrankungsdauer ^b [Wochen]		
Median [1.Quartil; 3. Quartil]	93,6 [58,0; 114,3]	98,2 [60,1; 129,5]
MW (SD)	105,5 (60,0)	106,6 (68,6)
Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)		
IIIB	3 (4,2)	1 (2,9)
IV	69 (95,8)	34 (97,1)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	72 (100,0)	35 (100,0)
Hirnmetastasen zu Studienbeginn (gemäß IRC), n (%)		
Ja	50 (69,4)	26 (74,3)
Nein	22 (30,6)	9 (25,7)
Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)		
1	0 (0)	0 (0)
2	68 (94,4)	34 (97,1)
≥ 3	4 (5,6)	1 (2,9)
Therapieabbruch, n (%) ^{c, d}	26 (37,1)	29 (85,3)
Studienabbruch, n (%) ^d	19 (26,4 ^e)	10 (28,6 ^e)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung</p> <p>c: Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war in beiden Behandlungsarmen eine Progression der Erkrankung (Alectinib: n = 20; Chemotherapie: n = 23).</p> <p>d: Einschließlich der Todesfälle; beim Studienabbruch waren dies unter Alectinib n = 16 Patientinnen und Patienten und unter Chemotherapie n = 7 Patientinnen und Patienten.</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>IRC: unabhängiges, verblindetes Reviewkomitee; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Die Verteilung der Patientencharakteristika war zwischen den Studienarmen größtenteils ausgewogen. Die in die Studie ALUR eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren im Mittel zwischen 55 und 60 Jahre alt, befanden sich überwiegend im Stadium IV der Erkrankung und hatten zuvor 2 andere Therapien erhalten. Geringe Unterschiede, die aufgrund der geringen Größe der Studie zu erwarten sind, zeigen sich bei der Verteilung der Geschlechter, bei der Herkunft und beim Allgemeinzustand zu Studienbeginn. So waren im Chemotherapiearm mehr Frauen und mehr Asiatinnen und Asiaten als im Alectinibarm und mehr Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG-PS 2.

Tabelle 6 zeigt die mediane Behandlungsdauer und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 6: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie	Alectinib	Chemotherapie
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
ALUR	N = 72	N = 35
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [1.Quartil; 3. Quartil]	9,9 ^b [5,6; 12,5]	1,4 ^b [1,2; 3,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [1.Quartil; 3. Quartil]	6,5 [3,5; 10,9]	5,8 [3,8; 10,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
<p>a: erste Behandlungsphase, vor Progress und möglichem Therapiewechsel</p> <p>b: Kaplan-Meier-Schätzer. Bei dieser Auswertung werden Patientinnen und Patienten, die sich zum Auswertungszeitpunkt noch in Behandlung befinden, zensiert. Demgegenüber liegt eine weitere Auswertung vor, bei der für diese Patientinnen und Patienten die Zeit bis zum Auswertungszeitpunkt als unzensierte Behandlungszeit herangezogen wurde. Demnach betragen die Mediane 20 vs. 6 Wochen.</p> <p>c: Angegeben ist die Nachbeobachtungsdauer ab Ende der ersten Behandlungsphase, nach Progress und möglichem Therapiewechsel</p> <p>k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>		

Zur medianen Behandlungsdauer liegen in den Studienunterlagen unterschiedliche Angaben vor. Einerseits wird die durch Kaplan-Meier-Kurven geschätzte mediane Behandlungsdauer mit 9,9 vs. 1,4 Monaten angegeben, andererseits gibt es Angaben von 20 vs. 6 Wochen, für die nur die beobachteten, unzensierten Daten verwendet wurden. Unabhängig von der Art der Schätzung ist die mediane Behandlungsdauer im Alectinibarm deutlich länger als die im Chemotherapiearm. Der Unterschied ist auf eine frühe Krankheitsprogression und damit einhergehend einen Abbruch der Chemotherapie zurückzuführen. Insgesamt brachen 23 der 35 Patientinnen und Patienten (66 %) im Chemotherapiearm die Therapie aufgrund von Krankheitsprogression ab, 24 Patientinnen und Patienten wechselten zu einer Therapie mit Alectinib.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALUR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Studie ALUR wurde als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UE war nicht möglich, da der pU nur für selektive UE geeignete Überlebenszeitanalysen vorgelegt hat, und somit nicht für alle spezifischen UE verwertbare Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie ALUR Ergebnisse zur Verfügung standen.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
ALUR	j	j	j	j	j	j	j

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; j: ja; PT: preferred term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
ALUR	N	H ^a	H ^b	H ^b	H ^b	H ^c	H ^d	H ^c
<p>a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Chemotherapie auf die Behandlung mit Alectinib wechselten (68,6%) sowie eine stark unterschiedliche Beobachtungsdauer unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation.</p> <p>b: Fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie eine stark unterschiedliche Beobachtungsdauer unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation. Damit verbunden ist auch ein hoher möglicher Anteil an potenziell informativen Zensierungen.</p> <p>c: Stark unterschiedliche Beobachtungsdauer unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation. Damit verbunden ist auch ein hoher möglicher Anteil an potenziell informativen Zensierungen.</p> <p>d: Fehlende Verblindung bei teilweise subjektiver Endpunkterhebung, außerdem sehr unterschiedliche Beobachtungsdauern.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>								

Das Verzerrungspotenzial wird für alle relevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Chemotherapie auf die Behandlung mit Alectinib wechselten (68,6 %), sowie einer stark unterschiedlichen Beobachtungsdauer unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation potenziell hoch verzerrt. Die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial. Hinzu kommt die stark unterschiedliche Beobachtungsdauer unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation. Damit verbunden ist auch ein hoher möglicher Anteil an potenziell informativen Zensierungen. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen haben ebenfalls aufgrund der stark unterschiedlichen Beobachtungsdauer unter der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation und dem damit verbundenen hohen möglichen Anteil an potenziell informativen Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UE kommt die fehlende Verblindung bei teilweise subjektiver Endpunkterhebung hinzu.

2.2.3 Ergebnisse

Aufgrund der großen Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen werden nur Auswertungen mittels Überlebenszeitanalyse herangezogen.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Studie ALUR. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, sofern verfügbar, im Anhang A dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib		Chemotherapie		Alectinib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
ALUR					
Mortalität					
Gesamtüberleben	72	12,6 [9,7; n. e.] 16 (22,2)	35	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (20,0)	0,89 [0,35; 2,24]; 0,797
Morbidität (Symptomatik)					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Schmerzen	72	2,8 [1,4; n. e.] 31 (43,1)	35	3,4 [1,4; n. e.] 8 (22,9)	1,45 [0,65; 3,27]; 0,364
Dyspnoe	72	n. e. [2,8; n. e.] 23 (31,9)	35	n. e. [1,2; n. e.] 9 (25,7)	0,81 [0,36; 1,82]; 0,615
Schlafstörungen	72	9,7 [5,8; n. e.] 20 (27,8)	35	n. e. [1,9; n. e.] 6 (17,1)	0,88 [0,33; 2,35]; 0,801
Fatigue	72	2,7 [1,4; 9,7] 32 (44,4)	35	1,4 [0,8; n. e.] 15 (42,9)	0,65 [0,33; 1,27]; 0,207
Diarrhö	72	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (9,7)	35	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (14,3)	0,21 [0,05; 0,89]; 0,021
Übelkeit und Erbrechen	72	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (19,4)	35	3,3 [1,7; n.e.] 7 (20,0)	0,57 [0,21; 1,56]; 0,267
Appetitverlust	72	9,7 [3,0; n. e.] 20 (27,8)	35	n. e. [2,0; n. e.] 6 (17,1)	1,03 [0,39; 2,70]; 0,956
Verstopfung	72	4,1 [1,3; n. e.] 30 (41,7)	35	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (11,4)	3,26 [1,12; 9,48]; 0,023

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib		Chemotherapie		Alectinib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung^c					
Dyspnoe	72	2,8 [0,9; n. e.] 33 (45,8)	35	4,2 [1,2; n. e.] 11 (31,4)	1,05 [0,51; 2,17]; 0,890
Husten	72	n. e. [6,7; n. e.] 17 (23,6)	35	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (11,4)	1,16 [0,37; 3,67]; 0,797
Bluthusten	72	n. e. [n. e.; n. e.] 2 (2,8)	35	n. e. [n. e.; n. e.] 1 (2,9)	< 0,01 [0,00; n. e.]; 0,068
Schmerzen (Thorax)	72	n. e. [8,1; n. e.] 15 (20,8)	35	n. e. [2,0; n. e.] 3 (8,6)	1,74 [0,48; 6,26]; 0,392
Schmerzen (Arm / Schulter)	72	8,1 [4,1; n. e.] 23 (31,9)	35	1,9 [1,6; n. e.] 9 (25,7)	0,56 [0,23; 1,37]; 0,198
Schmerzen (andere)	72	9,7 [2,8; n. e.] 25 (34,7)	35	n. e. [2,0; n. e.] 3 (8,6)	2,06 [0,60; 7,05]; 0,239
Mundschmerzen	72	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (16,7)	35	n. e. [1,4; n. e.] 4 (11,4)	0,93 [0,29; 3,01]; 0,903
Dysphagie	72	n. e. [6,7; n. e.] 17 (23,6)	35	n. e. [1,6; n. e.] 6 (17,1)	0,59 [0,21; 1,69]; 0,325
Periphere Neuropathie	72	8,5 [4,2; n. e.] 20 (27,8)	35	2,8 [1,6; n. e.] 6 (17,1)	0,60 [0,21; 1,71]; 0,334
Alopezie	72	n. e. [9,7; n. e.] 11 (15,3)	35	1,4 [0,8; n. e.] 15 (42,9)	0,13 [0,05; 0,33]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung^d					
globaler Gesundheitsstatus	72	9,7 [7,0; 11,0] 18 (25,0)	35	n. e. [0,9; n. e.] 8 (22,9)	0,51 [0,20; 1,29]; 0,148
körperliche Funktion	72	9,7 [2,8; n. e.] 24 (33,3)	35	n. e. [1,4; n. e.] 8 (22,9)	0,90 [0,39; 2,10]; 0,814
Rollenfunktion	72	9,7 [2,6; n. e.] 27 (37,5)	35	2,0 [1,4; n. e.] 11 (31,4)	0,75 [0,35; 1,59]; 0,452
emotionale Funktion	72	9,7 [8,5; 11,1] 22 (30,6)	35	n. e. [1,4; n. e.] 7 (20,0)	0,71 [0,27; 1,87]; 0,486
kognitive Funktion	72	9,7 [2,8; 11,0] 25 (34,7)	35	2,0 [1,4; n. e.] 11 (31,4)	0,70 [0,32; 1,55]; 0,374
soziale Funktion	72	4,4 [2,8; 9,7] 30 (41,7)	35	2,0 [0,9; n. e.] 9 (25,7)	0,78 [0,34; 1,76]; 0,542

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib		Chemotherapie		Alectinib vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
Nebenwirkungen^c					
UE (ergänzend dargestellt)	70	0,7 [0,4; 1,2] 54 (77,1)	34	0,2 [0,1; 0,3] 29 (85,3)	–
SUE	70	k. A. 13 (18,6)	34	k. A. 5 (14,7)	0,89 [0,31; 2,60]; 0,835
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	70	k. A. [7,2; k. A] 19 (27,1)	34	4,9 [0,9; k. A] 14 (41,2)	0,36 [0,17; 0,76]; 0,005
Abbruch wegen UE	70	k. A. [7,2; k. A] 4 (5,7)	34	n. e. [3,3; k. A.] 3 (8,8)	RR: 0,65 ^f [0,15; 2,73]; 0,618 ^g
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach ECOG-PS, Hirnmetastasen zu Studienbeginn und vorangegangener Strahlentherapie.</p> <p>b: Log-Rank-Test, stratifiziert nach den oben angegebenen Faktoren</p> <p>c: Zeit bis zur Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>d: Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>e: Nebenwirkungen werden für die erste Behandlungsphase bis zum Krankheitsprogress dargestellt.</p> <p>f: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>g: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [12])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

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 mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Diarrhö, Alopezie

Für die Endpunkte Diarrhoe und Alopezie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib.

Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Alectinib.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die weiteren Endpunkte der Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed.

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Alectinib im Vergleich mit Docetaxel oder Pemetrexed, ein höherer oder geringerer Schaden von Alectinib ist damit nicht belegt.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus den vorliegenden Informationen hervor, ob sie nicht schwer/nicht schwerwiegend oder schwer/schwerwiegend sind. Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13, die einen Zusatznutzen zeigen, handelt, hängt von der Schwere des jeweiligen Symptoms ab. Um die Schwere dieser Symptome einschätzen zu können, wurden die in der Studie ALUR erfassten Ergebnisse zu häufigen UE nach CTCAE-Schweregraden herangezogen. Die entsprechenden UE waren aber überwiegend nicht schwer (CTCAE-Grade 1 und 2). Die Ergebnisse der Symptome werden dementsprechend der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Chemotherapie Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 12,6 vs. n. e. Monate HR: 0,89 [0,35; 2,24] p = 0,797	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (Symptomatik)		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Schmerzen	Median: 2,8 vs. 3,4 Monate HR: 1,45 [0,65; 3,27] p = 0,364	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,81 [0,36; 1,82] p = 0,615	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlafstörungen	Median: 9,7 vs. n. e. Monate HR: 0,88 [0,33; 2,35] p = 0,801	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 2,7 vs. 1,4 Monate HR: 0,65 [0,33; 1,27] p = 0,207	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhoe	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,21 [0,05; 0,89] p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. 3,3 Monate HR: 0,57 [0,21; 1,56] p = 0,267	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 9,7 vs. n. e. Monate HR: 1,03 [0,39; 2,70] p = 0,956	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: 4,1 vs. n. e. Monate HR: 3,26 [1,12; 9,48] HR: 0,31 [0,11; 0,89] ^d p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Chemotherapie Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Dyspnoe	Median: 2,8 vs. 4,2 Monate HR: 1,05 [0,51; 2,17] p = 0,890	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,16 [0,37; 3,67] p = 0,797	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: < 0,01 [0,00; n. e.] p = 0,068	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Thorax)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,74 [0,48; 6,26] p = 0,392	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: 8,1 vs. 1,9 Monate HR: 0,56 [0,23; 1,37] p = 0,198	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,06 [0,60; 7,05] p = 0,239	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,93 [0,29; 3,01] p = 0,903	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,59 [0,21; 1,69] p = 0,325	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	Median: 8,5 vs. 2,8 Monate HR: 0,60 [0,21; 1,71] p = 0,334	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alopezie	Median: n. e. vs. 1,4 Monate HR: 0,13 [0,05; 0,33] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Chemotherapie Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^e		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 9,7 vs. n. e. Monate HR: 0,51 [0,20; 1,29] p = 0,148	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 9,7 vs. n. e. Monate HR: 0,90 [0,39; 2,10] p = 0,814	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 9,7 vs. 2,0 Monate HR: 0,75 [0,35; 1,59] p = 0,452	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 9,7 vs. n. e. Monate HR: 0,71 [0,27; 1,87] p = 0,486	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 9,7 vs. 2,0 Monate HR: 0,70 [0,32; 1,55] p = 0,374	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 4,4 vs. 2,0 Monate HR: 0,78 [0,34; 1,76] p = 0,542	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,89 [0,31; 2,60] p = 0,835	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. 4,9 Monate HR: 0,36 [0,17; 0,76] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwer- wiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_0 < 90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UE	Anteil: 5,7 % vs. 8,8 % RR: 0,65 [0,15; 2,73] p = 0,618	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: Zeit bis zur Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 12 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Alectinib im Vergleich zu Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering 	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verstopfung: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß gering
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau ergeben sich positive Effekte und 1 negativer Effekt.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt jeweils Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (die mittels EORTC QLQ-C30 bzw. QLQ-LC13 erfassten Symptome Alopezie und Diarrhö sind als typische Nebenwirkungen der Chemotherapie ebenfalls dieser Endpunktkategorie zuzuordnen) mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Dem gegenüber steht ein negativer Effekt beim Symptom Verstopfung. Hier liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen mit dem Ausmaß gering vor.

In der vorliegenden Bewertung beruht die Ableitung des Zusatznutzens allein auf einer Verringerung von Nebenwirkungen. In dieser Situation ist zu prüfen, ob die Ergebnisse zu Nutzenendpunkten einen Nachteil auf der Seite des Nutzens hinreichend sicher ausschließen. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die von der Behandlung mit Chemotherapie auf die Behandlung mit Alectinib wechselten (68,6 %) nur eingeschränkt interpretierbar. In der Gesamtschau der Ergebnisse, auch zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, geben die vorliegenden Daten aber keinen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Alectinib im Vergleich zur Chemotherapie.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, für die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Alectinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed.

Tabelle 13 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 13: Alectinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Docetaxel oder Pemetrexed	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

2.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Hoffmann-La Roche. Alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) participants previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.05.2017 [Zugriff: 23.06.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604342>.

Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: study MO29750 (ALUR); protocol version number 5.0 [unveröffentlicht]. 2016.

Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: study MO29750 (ALUR); primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: study MO29750 (ALUR); statistical analysis plan version number 2.0 [unveröffentlicht]. 2017.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-19 [online]. 28.07.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 526). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-19_Alectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Roche Pharma. Alectinib (Alecensa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.04.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/>.
3. Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: study MO29750 (ALUR); primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
4. Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: study MO29750 (ALUR); protocol version number 5.0 [unveröffentlicht]. 2016.
5. Hoffmann-La Roche. Randomized, multicenter, phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: study MO29750 (ALUR); statistical analysis plan version number 2.0 [unveröffentlicht]. 2017.
6. Hoffmann-La Roche. Alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) participants previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.05.2017 [Zugriff: 23.06.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604342>.
7. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 526: Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-19. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
8. Roche Pharma. Ergebnisbericht ALUR-Studie (MO29750). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
9. Roche. Alecensa: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Lilly. Alimta: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 04.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Sanofi Genzyme. Taxotere 20 mg/1 ml, Taxotere 80 mg/4 ml, Taxotere 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 05.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie ALUR

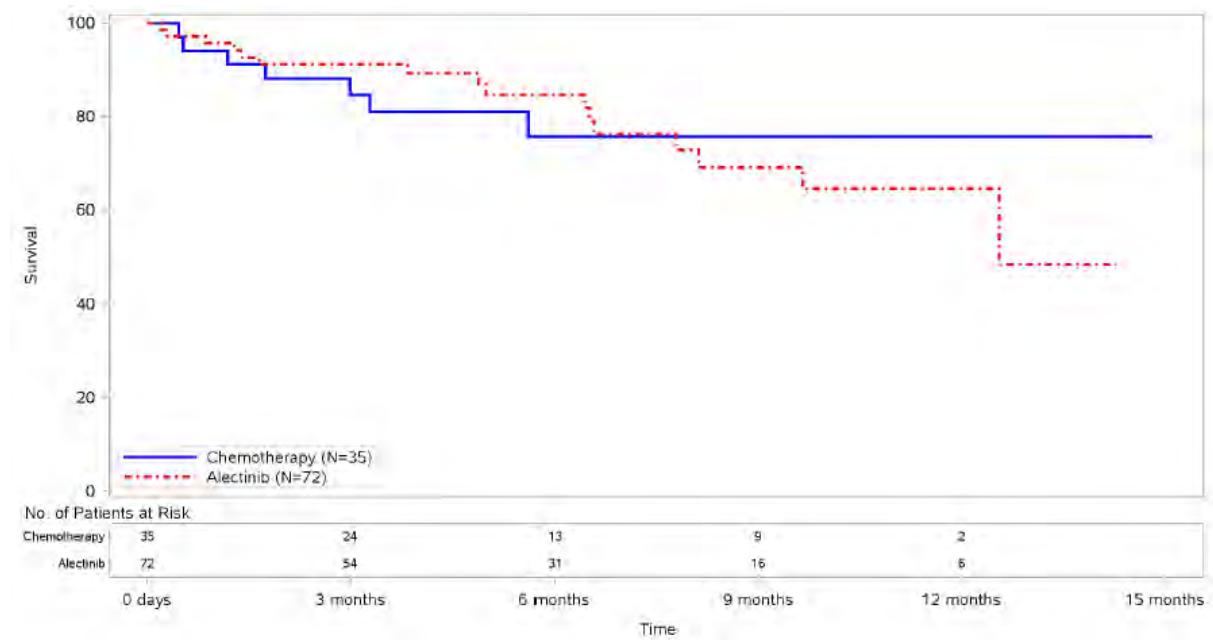


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

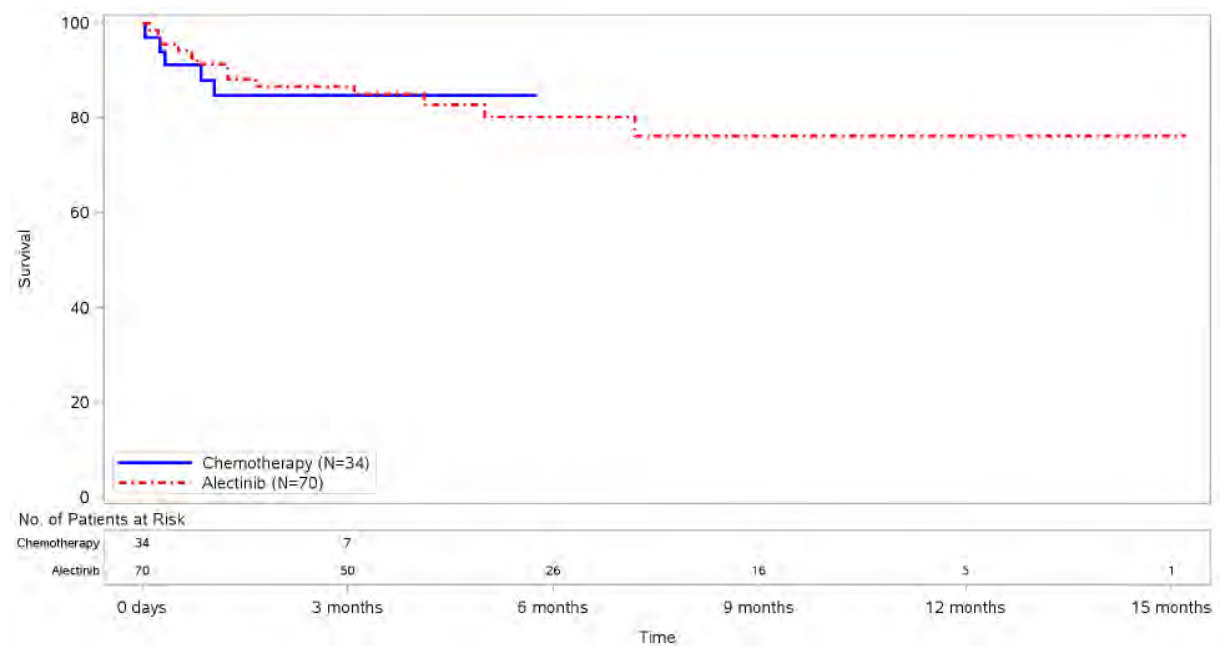


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

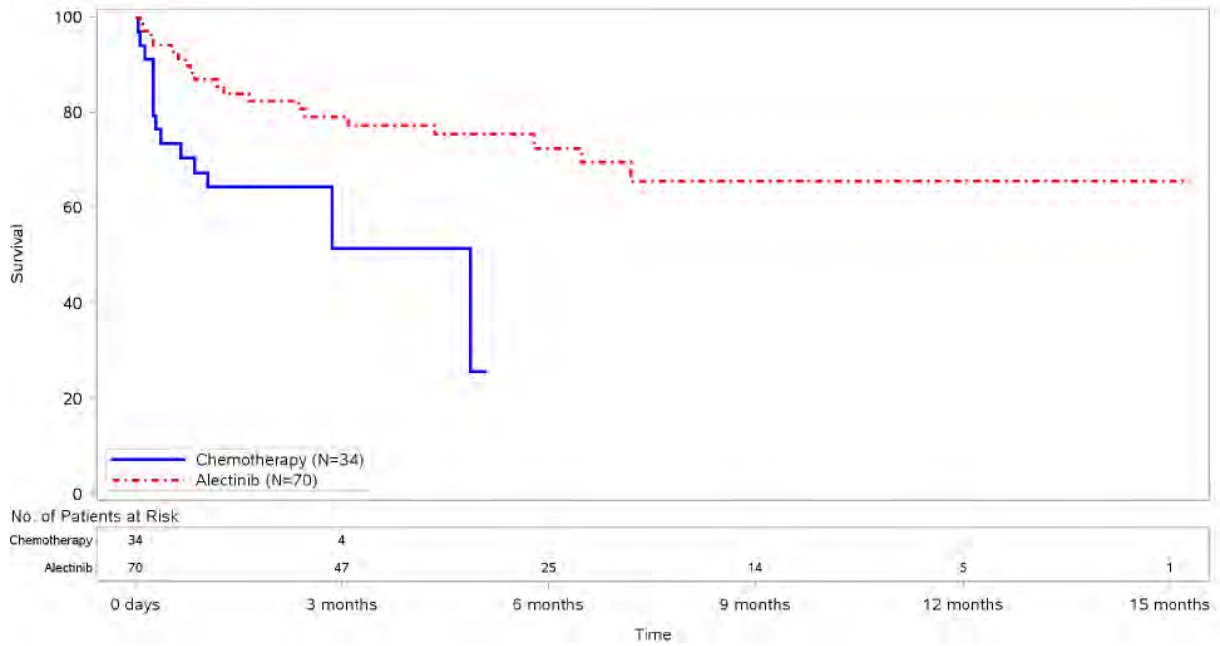


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 14: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Alectinib N = 70	Chemotherapie N = 34
SOC^a		
PT^a		
ALUR		
Gesamtrate UE		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (27,1)	13 (38,2)
Obstipation	13 (18,6)	4 (11,8)
Uebelkeit	1 (1,4)	6 (17,6)
Diarrhoe	2 (2,9)	3 (8,8)
Stomatitis	0 (0)	2 (5,9)
Erbrechen	2 (2,9)	2 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (27,1)	17 (50,0)
Asthenie	7 (10,0)	5 (14,7)
Oedem peripher	6 (8,6)	2 (5,9)
Ermuedung	4 (5,7)	9 (26,5)
Fieber	2 (2,9)	3 (8,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	19 (27,1)	7 (20,6)
Bronchitis	4 (5,7)	1 (2,9)
Pneumonie	3 (4,3)	0 (0)
Pneumonie durch Bakterien	0 (0)	2 (5,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (25,7)	9 (26,5)
Myalgie	6 (8,6)	3 (8,8)
Rueckenschmerzen	4 (5,7)	2 (5,9)
Arthralgie	3 (4,3)	1 (2,9)
Muskelspasmen	3 (4,3)	0 (0)
Schmerz in einer Extremitaet	0 (0)	2 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (22,9)	8 (23,5)
Kopfschmerz	3 (4,3)	2 (5,9)
Schwindelgefuehl	2 (2,9)	2 (5,9)
periphere Neuropathie	1 (1,4)	2 (5,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (17,1)	11 (32,4)
Anaemia	10 (14,3)	4 (11,8)
Neutropenie	2 (2,9)	5 (14,7)
febrile Neutropenie	0 (0)	2 (5,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 70	Chemotherapie N = 34
ALUR		
Gesamtrate UE		
Untersuchungen	12 (17,1)	2 (5,9)
Bilirubin im Blut erhoeht	4 (5,7)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhoeht	3 (4,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (17,1)	3 (8,8)
Dyspnoe	6 (8,6)	0 (0)
Husten	3 (4,3)	3 (8,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstörungen	7 (10,0)	4 (11,8)
Appetit vermindert	5 (7,1)	3 (8,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (10,0)	9 (26,5)
Alopezie	0 (0)	6 (17,6)
Pruritus	0 (0)	3 (8,8)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (8,6)	1 (2,9)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	6 (8,6)	1 (2,9)
Herzerkrankungen	5 (7,1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (7,1)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	4 (5,7)	1 (2,9)
Augenerkrankungen	2 (2,9)	2 (5,9)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 15: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 70	Chemotherapie N = 34
ALUR		
Gesamtrate SUE		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4,3)	2 (5,9)
Pneumonie	2 (2,9)	0 (0)
Lungeninfektion	0 (0)	1 (2,9)
Pneumonie durch Bakterien	0 (0)	1 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,7)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (4,3)	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	3 (4,3)	0 (0)
akute Nierenschädigung	2 (2,9)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	3 (8,8)
Anaemie	0 (0)	1 (2,9)
febrile Neutropenie	0 (0)	1 (2,9)
Neutropenie	0 (0)	1 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (2,9)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (2,9)
Diarrhoe	0 (0)	1 (2,9)
Uebelkeit	0 (0)	1 (2,9)
Stomatitis	0 (0)	1 (2,9)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 16: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 70	Chemotherapie N = 34
ALUR		
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,4)	9 (26,5)
Neutropenie	0 (0)	4 (11,8)
Anaemie	1 (1,4)	2 (5,9)
febrile Neutropenie	0 (0)	2 (5,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (5,7)	3 (8,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,9)	5 (14,7)
Ermuedung	0 (0)	3 (8,8)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (7,1)	1 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	4 (11,8)
Stomatitis	0 (0)	2 (5,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (4,3)	0 (0)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 17: Häufige Abbrüche wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Alectinib vs. Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Alectinib N = 70	Chemotherapie N = 34
ALUR		
Abbruch wegen UE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,4)	0 (0)
Anaemia	1 (1,4)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	0 (0)	1 (2,9)
Pneumonie durch Bakterien	0 (0)	1 (2,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,4)	1 (2,9)
generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1,4)	0 (0)
generalisierte Oedeme	0 (0)	1 (2,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,4)	0 (0)
Appetit vermindert	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1 (1,4)	0 (0)
akute Nierenschädigung	1 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (2,9)
Obstipation	0 (0)	1 (2,9)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		