

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	24.04.2018
Stellungnahme zu	Alectinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) (neues Anwendungsgebiet), Nr. 612, A17-67, Version: 1.0, Stand: 28.03.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Bronchialkarzinome waren 2013 bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland (1). Sie waren 2015 für 45.224 Todesfälle verantwortlich und somit die vierthäufigste Krebstodesursache (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgen damit den veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter. Bronchialkarzinome haben eine ungünstige Prognose mit einer durchschnittlichen relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 20,8 % bei Frauen und 16,1 % bei Männern (1).</p> <p>Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und damit für über 80 % der Fälle verantwortlich (3). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom („non-small cell lung cancer“, NSCLC) ist mit ca. 80 % der häufigste histologische Subtyp, mehr als 65 % dieser Patienten haben bereits bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte Erkrankung (4).</p> <p>Die Behandlung des NSCLC erfolgt nach klinischer Stadieneinteilung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der Lungenfunktion und der Komorbiditäten. Die Behandlungsstrategien des NSCLC haben sich in den letzten Jahren verschoben und orientieren sich nicht mehr allein an der Stadieneinteilung der Patienten auf der Grundlage der Histologie, sondern zunehmend an der molekulargenetischen Klassifikation anhand genetischer Veränderungen innerhalb der sogenannten „Driver-Onkogene“ (5).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Etwa 50 % der NSCLC weisen mindestens eine genetische Alteration auf (5). Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen richtet sich die Auswahl der Therapie daher nach den (molekular-)genetischen Alterationen (Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutation, Anaplastische-Lymphomkinase-(ALK)-Mutation oder nach dem Protoonkogen Tyrosin-Proteinkinase ROS (ROS1)) und der Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression auf den Tumorzellen. Zur Verfügung stehen u. a. die ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, die EGFR-TKI Afatinib, Erlotinib, Gefitinib sowie die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab (6;7).</p> <p>Die ALK gehört zu den Rezeptortyrosinkinasen, die am Wachstum von Zellen beteiligt sind. Das EML4-ALK-Fusionsonkogen, das durch eine Inversion im Chromosom 2 und die Fusion zwischen dem Echinoderm-microtubule-associated-protein-like-4-(EML4)-Gen und dem ALK-Gen entsteht, bedingt die dauerhafte Expression einer chimären Tyrosinkinase mit einer erhöhten katalytischen Kinasenaktivität, Signaltransduktionsaktivität und onkogener Aktivität (5;8). Dieses Fusionsonkogen kommt bei etwa 3–7 % der NSCLC-Patienten vor, wobei junges Alter, Nichtraucher/Wenigraucher und Adenokarzinome mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für diese Mutation assoziiert sind (5;8).</p> <p>Alectinib (Alecensa®) wurde im Februar 2017 zugelassen in Europa zur Behandlung von ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität erfahren haben (9). Diese Zulassung war eine bedingte Zulassung („conditional marketing authorisation“), die auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten erteilt wird, als normalerweise für eine Zulassung erforderlich sind (10).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese bedingte Zulassung wurde für Alectinib als TKI der zweiten Generation erteilt, da der Wirkstoff zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Krankheit bestimmt ist und der TKI der ersten Generation Crizotinib bereits eine Wirksamkeit bei ALK-positivem NSCLC gezeigt hatte (9;11). Als Auflage im Rahmen der bedingten Zulassung ist die Beendigung der bereits laufenden Phase-III-Studie ALEX erteilt worden, damit Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib bei NSCLC nachgereicht werden können (9).</p> <p>Im Dezember 2017 erfolgte die Zulassungserweiterung von Alectinib als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten. Gleichzeitig wurde die bedingte Zulassung in eine Zulassung ohne spezifische Auflagen umgewandelt (12).</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Alectinib in der Indikation Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC beurteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9; Dossier pU, Modul 4A, S. 31</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung ist in Tabelle 1 dargestellt: Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Alectinib</p> <table border="1" data-bbox="309 699 1265 879"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 699 448 775">Frage- stellung</th> <th data-bbox="448 699 922 775">Indikation</th> <th data-bbox="922 699 1265 775">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 775 448 879">1</td> <td data-bbox="448 775 922 879">Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC^b</td> <td data-bbox="922 775 1265 879">Crizotinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ^b	Crizotinib	
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a						
1	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC ^b	Crizotinib						
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12; Dossier pU, Modul 4A, S. 20</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Auswahl der ZVT des G-BA nachvollziehbar und adäquat.</p>							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9 ff.;</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 78 ff.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU reichte die noch laufende, offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie ALEX ein (NCT02075840, Sponsor: Hoffmann-La Roche). Eingeschlossen wurden 303 systemisch nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem (Stadium IIIB/IV) ALK-positivem NSCLC, die entweder 2 x täglich 600 mg Alectinib (n = 152) oder 2 x täglich 250 mg Crizotinib (n = 151) bekommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) (0/1 vs. 2), ethnischer Zugehörigkeit (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) und ZNS-Metastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) (13).</p> <p>Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS; bewertet durch den Prüfarzt), als sekundäre Endpunkte (bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee, „Independent Review Committee“, IRC) werden u. a. erhoben: Zeit bis zum ZNS-Progress, objektive Ansprechrate („objective response rate“, ORR), Dauer des Ansprechens („duration of response“, DOR), Gesamtüberleben („overall survival“, OS) und ZNS-Ansprechen.</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screeningphase, einer Behandlungsphase, einer optionalen Postprogressphase für Patienten mit isoliertem asymptomatischen ZNS-Progress und einer Postbehandlungsphase nach Behandlungsende. Die Behandlung erfolgt bis zum radiologisch dokumentierten Progress oder bis zum Auftreten nicht tolerabler Toxizität, bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme oder bis zum Tod. Nach radiologisch dokumentiertem isoliertem asymptomatischen ZNS-Progress können die Patienten eine lokale Therapie der Metastasen erhalten und die Behandlung im jeweiligen Behandlungsarm bis zum Auf-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 14; Dossier pU, Modul 4A, S. 86</p>	<p>treten von symptomatischem Progress oder systemischem Krankheitsprogress fortführen. Ein Crossover ist nicht zugelassen, Patienten aus dem Crizotinib-Arm könnten aber nach Progression Alectinib erhalten haben, falls es in ihren Ländern bereits zugelassen war (13).</p> <p>Der pU reichte die primäre Analyse nach 164 Progressionsereignissen (Datenschnitt: 9. Februar 2017) ein sowie eine zusätzliche Analyse der Schadensendpunkte (Nebenwirkungen), die durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) angefordert worden war (Datenschnitt: 9. Mai 2017).</p>	
	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn (42 % im Alectinib-Arm, 38 % im Kontrollarm) ist in der ALEX-Studie deutlich höher als in anderen Untersuchungen an therapienaiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC: Er lag bei 26 % im Crizotinib-Arm und bei 27 % im Kontrollarm in der PROFILE-1014-Studie zur Evaluation von Crizotinib als Erstlinientherapie im Vergleich zur Chemotherapie (14) sowie bei 14 % im Alectinib-Arm und 28 % im Kontrollarm der J-ALEX-Studie (Alectinib in Vergleich mit Crizotinib in der Erstlinientherapie bei japanischen Patienten; (15)).</p> <p>Seit 2014 gilt Crizotinib als vorrangige Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem ALK-positivem NSCLC. Crizotinib bewirkt gegenüber platinbasierter Chemotherapie eine PFS-Verlängerung bei hoher Remissionsrate von 74 % sowie eine bessere Symptomkontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität (14). Dabei kommt es aber regelhaft und häufig früh zur Progression entweder durch die Entwicklung resistenzvermittelnder Mutationen oder durch die geringe ZNS-Gängigkeit von Crizotinib (16). So wiesen 60 % der Patienten, die nach Crizotinib-Versagen mit Ceritinib,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 200 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 48</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 71</p>	<p>einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation behandelt wurden, ZNS-Metastasen auf (17). Alectinib weist eine hohe ZNS-Gängigkeit und gute ZNS-Wirksamkeit auf (16). Die in der ALEX-Studie vorgenommene Stratifizierung nach primär bestehender ZNS-Metastasierung ist daher konsequent und nachvollziehbar. Aus Sicht der AkdÄ ist aber ein relevanter Unterschied im relativen Nutzen bei Patienten mit oder ohne primären ZNS-Befall vorstellbar und einige der Ergebnisse der ALEX-Studie deuten auch darauf hin. Daher ist die getrennte Darstellung und Auswertung aller Mortalitäts- und Morbiditätsdaten dieser zwei Patientensubpopulationen zwingend erforderlich, um auszuschließen, dass Patienten ohne primär bestehende ZNS-Metastasierung von der Gabe von Alectinib nicht bzw. nur in einem geringeren Ausmaß profitieren. Eine solche Auswertung wird vom pU nicht vorgelegt, obwohl die dafür erforderlichen Daten aufgrund des Studiendesigns verfügbar sein müssen. Der pU gibt an, für das Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn 30 Subgruppentests durchgeführt zu haben, ohne zu spezifizieren, welche Morbiditätsendpunkte genau einbezogen wurden, und vor allem, nach welchen Kriterien sie ausgesucht wurden.</p> <p>Auch ist es aus Sicht der AkdÄ methodisch nicht nachvollziehbar, warum Patienten, die zuvor eine extrakranielle Progression hatten, für den Endpunkt ZNS-Progression zensiert wurden. Eine Auswertung der ZNS-Endpunkte ohne Zensierung durch extrakranielle Progression wäre aufgrund der klinischen Relevanz dieser Endpunkte sinnvoll.</p> <p>Für das Merkmal Geschlecht wurden 71 Subgruppentests durchgeführt, für das Merkmal Alter 67. Des Weiteren gibt der pU an, dass neben der statistischen Signifikanz auf Ebene der Einzelvariablen eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen muss, damit diese als relevant bewertet wird.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 205	<p>Aus den Subgruppentests schlussfolgert der pU, dass sich keine Subgruppe ergeben hat, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist. Es wird darauf hingewiesen, dass insbesondere beim OS bisher keine Interaktion beobachtet wurde und dass Subgruppenanalysen keine signifikante Abhängigkeit der Wirksamkeit von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, geographischer Region, ECOG-PS oder anderen Risikofaktoren (frühere Strahlentherapie des Gehirns, ZNS-Metastasen zu Studienbeginn und Raucherstatus) zeigten.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 19 ff.	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG zieht für die Dossierbewertung folgende Endpunkte heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ 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) ○ Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) • Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ○ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 43 ff.	<ul style="list-style-type: none"> ○ schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ○ Abbruch wegen UE ○ gegebenenfalls weitere spezifische UE <p>Abweichend davon berücksichtigt der pU in seinem Dossier zusätzlich folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ Kontrolle der ZNS-Metastasierung ○ Zeit bis zum ZNS-Progress ○ ZNS-Ansprechen (objektive ZNS-Ansprechrage, Dauer des ZNS-Ansprechens) ○ Tumoransprechen (objektive Ansprechrage, Dauer des Ansprechens) ○ Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS 	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 23; Dossier pU, Modul 4A, S. 100	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Für den Endpunkt OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Alectinib und Crizotinib. Zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts waren unter Alectinib 23,0 % der Patienten und unter Crizotinib 26,5 % verstorben.</p> <p>Medianes Überleben in Monaten (Intention-to-treat-Analyse):</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 116	<p>(CDOR, CNS duration of response) gemessen. Diese Endpunkte sind allerdings nur als eine Post-hoc-Analyse zu werten, da sie erst am 16. Februar 2018 bei der FDA angemeldet wurden.</p> <p>Für die objektive ZNS-Ansprechrates (RECIST, IRC basiert) zeigte sich in der Subpopulation der Patienten mit ZNS-Metastasen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib: 59,4 % vs. 25,9 % (Relatives Risiko (RR) 2,28; 95 % CI 1,41–3,69; p = 0,0008). Die CORR wurde allerdings erst am 16. Februar 2018 bei der FDA als sekundärer Endpunkt registriert, sodass es sich hierbei um eine Post-hoc-Analyse handelt. In der Subpopulation der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen war der Unterschied nicht signifikant. Für die RANO-basierte ergänzende Analyse gibt der pU nur an, dass diese die Ergebnisse für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn „bekräftigt“. Allerdings ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant: RR 2,00, 95 % CI (0,85–4,67); p = 0,1115.</p>	
Dossier pU, Modul 4A, S. 117	<p>Für die Dauer des ZNS-Ansprechens (RECIST, IRC basiert) zeigte sich in der Subpopulation der Patienten mit ZNS-Metastasen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib: HR 0,23; 95 % CI 0,10–0,53; p = 0,0002. In der Subpopulation der Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen war der Unterschied nicht signifikant.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 48	<p>Für die RANO-basierte ergänzende Analyse gibt der pU nur an, dass bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zu Studienbeginn der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant war: HR 0,93, 95 % CI (0,13–6,63); p = 0,9429.</p> <p>Das IQWiG gibt allerdings an, dass unabhängig davon ein Effekt zugunsten von Alectinib bezüglich der Zeit bis zum ZNS-Progress für beide Operationalisierungen (nach RECIST und nach RANO) sichtbar ist, der in bei-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 23; Dossier pU, Modul 4A, S. 132 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 23–24; Dossier pU, Modul 4A, S. 142 ff.</p>	<p>den Beurteilungen eine ähnliche HR aufweist. Die Auswertungen sind weiterhin für das IQWiG auch aus methodischen Gründen nur eingeschränkt interpretierbar, da Patienten, die zuvor eine andere Progression hatten, für den Endpunkt ZNS-Progression zensiert wurden.</p> <p><u>Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur 1. Verschlechterung)</u></p> <p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alec- tinib gegenüber Crizotinib bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö (HR 0,28; 95 % CI 0,19–0,42; p < 0,001) • Übelkeit und Erbrechen (HR 0,41; 95 % CI 0,28–0,60; p < 0,001) • Appetitverlust (HR 0,44; 95 % CI 0,28–0,70; p < 0,001). <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue, Schlafstörungen und Obstipation war zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant unterschiedlich.</p> <p><u>Symptomatik (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur 1. Verschlechterung)</u></p> <p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alec- tinib gegenüber Crizotinib bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie (HR 0,49; 95 % CI 0,30–0,79; p = 0,003). <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung von Husten, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstigen Schmerzen, Mundschmerzen, peripherer Neuropathie und Alopezie war zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant unterschiedlich.</p> <p>Für die Symptome Bluthusten und Dyspnoe liegt aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden eine Diskrepanz zwischen dem p-Wert und dem 95 % CI vor. Der pU gibt an, den Effekt der Intervention über die HR darzustellen und die Signifikanz über das CI der HR zu definieren.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 27; Dossier pU, Modul 4A, S. 146</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 24; Dossier pU, Modul 4A, S. 153 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 24; Dossier pU, Modul 4A, S. 158 ff.</p>	<p>Das IQWiG merkt dazu an, dass der Log-Rank-Test zur Berechnung des p-Wertes im statistischen Analyseplan als primäre Methode a priori festgelegt worden war, weshalb die Aussage zum Zusatznutzen auf Basis des p-Wertes getroffen wird.</p> <p>Daraus ergeben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bluthusten (HR 3,33; 95 % CI 0,93–11,83; p = 0,049) • Dyspnoe (HR 1,76; 95 % CI 1,005–2,92; p = 0,029) <p><u>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (EORTC QLQ-C30)</p> <p>Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beim allgemeinen Gesundheitszustand und bei den einzelnen Funktionsskalen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Abschließende Daten zur Mortalitätsendpunkten liegen noch nicht vor, aktuelle Datenschnitte zeigen einen Trend zugunsten von Alectinib (HR 0,76; 95% CI (0,48–1,20); p = 0,241).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität durch das offene Studiendesign der ALEX-Studie hoch. Die AkdÄ</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 47	stimmt dem IQWiG zu, dass die Endpunkte PFS und Tumoransprechen in der Studie ALEX nicht patientenrelevant sind, da die Operationalisierung sich auf bildgebende Verfahren stützt und nicht auf eine von Patienten wahrgenommene Symptomatik.	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 47–48	<p>Das IQWiG schließt auch die Endpunkte Zeit bis zum ZNS-Progress und ZNS-Ansprechen nicht ein, da diese nicht als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung eingestuft werden.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die Beurteilung der Endpunkte Zeit bis zum ZNS-Progress (definiert als Zeit von Randomisierung bis Krankheitsprogression im ZNS) und Zeit bis zum ZNS-Progress durch ein IRC mithilfe von RECIST und RANO-HGG nicht adäquat. Die Beurteilung mit RECIST erfolgt ausschließlich anhand bildgebender Verfahren und stellt aus Sicht des IQWiG keinen patientenrelevanten Endpunkt dar, da keine patientenrelevanten Kriterien herangezogen werden. Des Weiteren weist das IQWiG darauf hin, dass die verwendeten RANO-Kriterien für hochgradige Gliome, nicht jedoch für die Evaluierung von Hirnmetastasen entwickelt wurden. Die für die Evaluierung von Hirnmetastasen und leptomeningealen Metastasen solider Tumore und hämatologischer Krebserkrankungen entwickelten eigenen RANO-Kriterien sind bisher nicht validiert.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass die Messkriterien zu den sekundären Endpunkten Zeit bis zum ZNS-Progress sowie ZNS-Ansprechen nicht validiert sind, weist aber darauf hin, dass diese Endpunkte – insbesondere die Zeit bis zum ZNS-Progress – als wesentlicher Bestandteil der ALEX-Studie erhoben wurden. In der ALEX-Studie wurde der ZNS-Verlauf in achtwöchigen Abständen durch Schnittbilddiagnostik überwacht, es erfolgte eine eigene IRC-Beurteilung unabhängig von der IRC-Gesamtbeurteilung. Dadurch wurde mithilfe unterschiedlicher radiologischer Kriterien (RECIST, RANO-HCG) unter der Therapie mit Alectinib eine signifikante Reduktion des Auftretens neuer Hirnmetastasen sowie des Wachstums</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 20	<p>bereits zu Studienbeginn entdeckter asymptomatischer Hirnmetastasen beobachtet. ZNS-Progressionen wurden unter Alectinib bei 11,8 %, unter Crizotinib bei 45 % der Patienten beobachtet. Bei Patienten ohne vorbestehende ZNS-Metastasen kam es unter Alectinib in 6,8 %, unter Crizotinib in 37,6 % zu einer ZNS-Metastasierung. Alectinib reduzierte das Risiko eines ZNS-Progresses bei Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn im Vergleich zu Crizotinib um 86 % (HR 0,14, 95 % CI (0,06–0,32); $p < 0,0001$).</p> <p>Dieser Befund ist aus Sicht der AkdÄ bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC – trotz methodischer Limitationen der Studie – von Bedeutung, da es sich um vergleichsweise jüngere, primär weniger multimorbide Personen handelt (hoher Anteil von Nichtrauchern), die insgesamt ein längeres OS als unselektierte Patienten mit Lungenkarzinom aufweisen. Gleichzeitig ist diese Gruppe per se von einer im Vergleich hohen Wahrscheinlichkeit der Manifestation von Hirnmetastasen im Krankheitsverlauf betroffen. Hierbei ist auch die aus der Ganzhirnbestrahlung resultierende erhebliche Morbidität bei Patienten mit vergleichsweise längerer Lebenserwartung zu berücksichtigen. Die Zeit bis zum ZNS-Progress sowie das ZNS-Ansprechen sind daher aus Sicht der AkdÄ für die hier untersuchte Patientenpopulation durchaus als patientenrelevante Morbiditätsendpunkte einzustufen.</p> <p>Bezüglich der Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich aus Sicht der AkdÄ weder Nutzen noch Schaden im Vergleich zur ZVT – bei allerdings eingeschränkter Datenqualität – ableiten. Trotz der gezeigten signifikanten Effekte von Alectinib auf ZNS-Metastasen besteht in den Domänen für kognitive Funktion und emotionale Funktion kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies ist aus Sicht der AkdÄ unerwartet, da ZNS-Metastasen Auswir-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben und deshalb eine bessere Wirksamkeit im ZNS-Bereich auch zu einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen sollte. Der Verlauf einer ZNS-Metastasierung ist unter Alectinib deutlich günstiger als unter Crizotinib und es kommt auch deutlich seltener zu einem de novo ZNS-Befall. Unklar bleibt, wieso diese Effekte keine deutliche Entsprechung in den Ergebnissen bezüglich der Morbiditätseindpunkte sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben. Dies kann durch die eingeschränkte methodische und Aussagekraft der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedingt sein; es ist aber auch möglich, dass für Alectinib bei extrakraniellen Metastasen kein Vorteil besteht, was den Effekt im Gesamtkollektiv (Patienten mit und ohne vorbestehende ZNS-Metastasen) vermindern würde. Eine detailliertere Subgruppenanalyse der Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für das prästratifizierte Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn könnte hierzu Hinweise geben und ist aus Sicht der AkdÄ zu fordern.</p> <p>Dies ist besonders wichtig, da in der Subgruppenanalyse in der Domäne emotionale Funktion ein signifikanter und entgegengesetzt gerichteter Effekt für das Merkmal ZNS-Metastasierung zu Studienbeginn gezeigt wurde. Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion (EORTC QLQ-C30) liegt eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja: HR 0,40; 95 % CI 0,19–0,87; p = 0,018 • Nein: HR 1,13; 95 % CI 0,65–1,96; p = 0,667 <p>Interaktion: p = 0,038</p> <p>Des Weiteren liegt für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlustes (EORTC QLQ-C30) eine Effektmodifikation vor durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 208</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 209</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ja: HR 0,21; 95 % CI 0,09–0,48; p < 0,0001 • Nein: HR 0,72; 95 % CI 0,41–1,26; p = 0,252 <p>Interaktion: p = 0,0092</p> <p>Die einzelnen Effekte bezüglich der Endpunkte Appetitverlust und emotionale Funktion werden im Dossier des pU dargestellt. Der pU führt an, dass die statistisch signifikanten Effekte nicht gegengerichtet seien, weshalb das Subgruppenmerkmal ZNS-Metastasen bei Studienbeginn nicht als relevanter Effektmodifikator zu betrachten sei. Dies ist nicht richtig, da die Effektmodifikation für emotionale Funktion durchaus gegengerichtet ist.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 25 ff.;</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 167 ff.</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>SUE</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Abbruch wegen UE</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Für den Endpunkt spezifische UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber Crizotinib bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des GIT (HR 0,44; 95 % CI 0,34–0,58; p < 0,001) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Augenerkrankungen (HR 0,20; 95 % CI 0,28–0,60; p < 0,001) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR 0,28; 95 % CI 0,19–0,42; p < 0,001) • Erkrankungen des Nervensystems (HR 0,41; 95 % CI 0,28–0,60; p < 0,001) • gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (HR nicht dargestellt; p = 0,047) • Myalgie (HR 0,28; 95 % CI 0,19–0,42; p < 0,001) • Torsade de pointes/QT-Verlängerung (HR nicht dargestellt, p = 0,004) <p>Für Erkrankungen des GIT liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frauen: HR 0,32; 95 % CI 0,22–0,47; p < 0,001 • Männer: HR 0,66; 95 % CI 0,43–1,01; p = 0,062 <p>Interaktion: p = 0,016</p> <p>Für Erkrankungen der Nieren und Harnwege liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre: HR 7,39; 95 % CI 1,68–32,51; p = 0,002 • > 65 Jahre: HR 0,65; 95 % CI 0,15–2,90; p = 0,568 <p>Interaktion: p = 0,018</p> <p>Für Erkrankungen des Nervensystems liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und ECOG-PS vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre: HR 0,75; 95 % CI 0,49–1,15; p = 0,195 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 37 ff.	<ul style="list-style-type: none"> • > 65 Jahre: HR 0,12; 95 % CI 0,04–0,32; p < 0,001 <p>Interaktion: p < 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS 0/1: HR 0,47; 95 % CI 0,31–0,69; p < 0,001 • ECOG-PS 2: HR 2,84; 95 % CI 0,66–12,17; p = 0,144 <p>Interaktion: p = 0,031</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG bezüglich der Bewertung des Schadens von Alectinib (Nebenwirkungen) zu. Insgesamt besteht für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE, Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE kein signifikanter Unterschied. Hierfür ist somit ein Unterschied weder bezüglich des Nutzens noch bezüglich des Schadens belegt. Aufgrund der signifikanten Reduktion von spezifischen UE, insbesondere der deutlich geringeren Häufigkeit gastrointestinaler UE, besteht aber ein Zusatznutzen von Alectinib hinsichtlich des Endpunktes spezifische UE.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG bezüglich der Einstufung des Zusatznutzens hinsichtlich Mortalität und Schaden zu. Hingewiesen sei auf einen möglichen Vorteil für Alectinib bezüglich des Nebenwirkungsprofils, insbesondere aufgrund der deutlich geringeren gastrointestinalen UE.</p> <p>Die Bewertung des Effekts von Alectinib auf die Morbidität durch Auftreten/Progression von Hirnmetastasen durch das IQWiG erscheint aus klinischer Sicht nicht angemessen. Aus Sicht der AkdÄ ist der gezeigte Vorteil bezüglich der Zeit bis zum ZNS-Progress zugunsten von Alectinib im Vergleich zu Crizotinib klinisch relevant. Da sich diese Effekte allerdings nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln und Unsicherheit bezüglich einer möglichen Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn besteht, stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu: Es besteht nicht mehr als ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass weitere Daten – insbesondere zum OS sowie eine detailliertere Subgruppenanalyse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zur Effektmodifikation durch das Merkmal ZNS-Metastasen zu Studienbeginn – zwingend erforderlich sind, um eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens vornehmen zu können. Aus Sicht der AkdÄ müssen diese Daten zeitnah durch den pU nachgereicht werden, um die Unsicherheit bezüglich des Nutzens von Patienten ohne ZNS-Metastasen auszuräumen.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Alectinib im Vergleich mit Crizotinib bei der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 26. März 2018). Berlin, Stand: November 2016.
2.
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html;jsessionid=3D5E761E6868D24C426592487434D4BE.InternetLive1>. Letzter Zugriff: 11. April 2018.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtId/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 13. April 2018). Berlin, Stand: November 2015.
4. Reck M, Heigener DF, Mok T et al.: Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013; 382: 709-719.
5. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH et al.: ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4273-4281.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms:
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf (letzter Zugriff: 13. April 2018). AWMF-Register-Nummer: 020/007OL. Langversion 1.0, Stand: Februar 2018.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: April 2017.
8. Soda M, Isobe K, Inoue A et al.: A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5682-5689.
9. European Medicines Agency (EMA): Alecensa® - Alectinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004164/WC500241099.pdf (letzter Zugriff: 11. April 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0001, EMA/CHMP/833519/2017. London, 12. Oktober 2017.
10. Europäische Kommission: Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Alecensa -Alectinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (Stand 16.02.2017):
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/dec_136901_de.pdf C(2017)1225 (final), letzter Zugriff: 11. April 2018.
11. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT: Targeting ALK: Precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov* 2017; 7: 137-155.
12. Europäische Kommission: Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Alecensa -Alectinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (Stand 18.12.2017):

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171218139446/dec_139446_de.pdf. C(2017)9004 (final), letzter Zugriff: 11. April 2018.

13. 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; 377: 829-838.
14. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-2177.
15. Uemura T, Hida T: Alectinib can replace crizotinib as standard first-line therapy for ALK-positive lung cancer. *Ann Transl Med* 2017; 5: 433.
16. 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* 2016; 34: 661-668.
17. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L et al.: FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2436-2439.