

IQWiG-Berichte – Nr. 754

Brigatinib (NSCLC) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-08
Version: 1.0
Stand: 11.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Brigatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.01.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-08

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Helmut Hörn
- Judith Gibbert
- Ulrike Lampert
- Matthias Maiworm
- Sabine Ostländer
- Regine Potthast
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Brigatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	9
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	10
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	10
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	11
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	11
2.7.3.2 Studienpool	14
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	15
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	15
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	15
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	15
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	15
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	15
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	16
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	16
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	16
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	17
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	17
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	18
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	18
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	18
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	21
3.2.1	Behandlungsdauer	22
3.2.2	Verbrauch	22
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile	23
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	23
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	24
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	24
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
5	Literatur	27
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib	3
Tabelle 3: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib	5
Tabelle 5: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 6: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison (matching-adjustierter indirekter Vergleich)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brigatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brigatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich mit Ceritinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische-Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU legt daher Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dabei berücksichtigt er den zulassungskonformen Arm der Studie ALTA (90 mg/Tag für 7 Tage gefolgt von 180 mg/Tag Brigatinib) und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 (750 mg/Tag nüchtern). Der pU führt einen matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC)

als Hauptanalyse und einen einfachen Vergleich der beiden Studienarme als Sensitivitätsanalyse durch. Beide Verfahren sind nicht geeignet, um ergebnissichere Aussagen zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Ceritinib zu treffen, da durch die fehlende Randomisierung die Strukturgleichheit der Studienarme, auch trotz Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischen Faktoren in der Auswertung, nicht sichergestellt ist. Die Effekte aus diesen Vergleichen sind für keinen der untersuchten Endpunkte aus den Kategorien Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Zudem wurde die zugelassene Dosis von Ceritinib im April 2018 von 750 mg/Tag nüchtern auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit geändert. Dies ist ein weiterer Grund, der gegen die Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse bei der Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs. Ceritinib spricht.

Unterstützend betrachtet der pU nicht vergleichend die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA und der nicht randomisierten, nicht kontrollierten Brigatinib-Studie AP26113-11-101 sowie der außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets durchgeführten RCT ALTA-1L zum Vergleich von Brigatinib vs. Crizotinib. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich kein Vergleich von Brigatinib vs. Ceritinib im Anwendungsgebiet.

Für die Bewertung von Brigatinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, liegen aus den oben genannten Gründen keine geeigneten Ergebnisse vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib. Ein Zusatznutzen in damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische-Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich mit Ceritinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische-Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom		

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Brigatinib (Stand zum 11.12.2018)
- bibliografische Recherche zu Brigatinib (letzte Suche am 22.11.2018)
- Suche in Studienregistern zu Brigatinib (letzte Suche am 30.11.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.11.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.12.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Brigatinib (letzte Suche am 24.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ceritinib (letzte Suche am 24.01.2019)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU identifiziert ebenfalls keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkompator von Brigatinib vs. Ceritinib. Für die Ableitung des Zusatznutzens legt der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dabei berücksichtigt er den zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA [3] und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 [4].

Unterstützend betrachtet der pU separat die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA sowie der nicht randomisierten, nicht kontrollierten Brigatinib-Studie AP26113-11-101 [5] und der außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets durchgeführten Studie ALTA-1L [6].

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse eignen sich nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs. Ceritinib. Dies wird im Folgenden begründet.

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Vom pU eingeschlossene Studien

Die Studie ALTA [3] ist eine 2-armige offene RCT. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen, die laut Einschlusskriterien zuvor mit Crizotinib behandelt worden sein mussten. Insgesamt wurden 222 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert ihrer Behandlung zugeteilt. Diese bestand entweder aus Brigatinib in der nicht zulassungskonformen Dosis von 90 mg/Tag oder aus Brigatinib in der zulassungskonformen Dosis von 90 mg/Tag für 7 Tage gefolgt von 180 mg/Tag. Der pU berücksichtigt in seinem Vergleich die 110 Patientinnen und Patienten, die dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm zugeteilt worden waren.

Die Studie ASCEND-5 [4] ist eine 2-armige offene RCT. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen, die laut Einschlusskriterien zuvor mit Crizotinib und 1 oder 2 Chemotherapien (davon ≥ 1 platinbasierte Chemotherapie) behandelt worden sein mussten. Insgesamt wurden 231 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert ihrer Behandlung zugeteilt. Diese bestand entweder aus Ceritinib 750 mg/Tag nüchtern oder aus einer Chemotherapie (Pemetrexed oder Docetaxel). Der pU berücksichtigt in seinem Vergleich die 115 Patientinnen und Patienten, die dem Ceritinib-Arm zugeteilt worden waren.

Vorgehen des pU ist nicht geeignet

In seinem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vergleicht der pU die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der RCT ALTA mit den Ergebnissen

des Ceritinib-Arms der RCT ASCEND-5. Dazu führt er einen matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) als Hauptanalyse und einen einfachen Vergleich der beiden Studienarme (vom pU als „historischer Vergleich“ bezeichnet) als Sensitivitätsanalyse durch.

Der vom pU vorgelegte MAIC hat zum Ziel, Aussagen zur Überlegenheit von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Dabei versucht der pU, die Patientenpopulation des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA (auf der Ebene patientenindividueller Daten) hinsichtlich selektierter Patientencharakteristika der Patientenpopulation des Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5 (auf der Ebene aggregierter Daten) anzugleichen. Mit den daraus resultierenden patientenindividuellen Gewichten berechnet der pU die Ergebnisse zu den verschiedenen Endpunkten für Brigatinib neu und vergleicht diese mit den Ergebnissen Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5.

Im einfachen Vergleich der beiden Studienarme berechnet der pU Effekte ohne Berücksichtigung struktureller Unterschiede zwischen den Armen der beiden Studien.

Beide Verfahren sind nicht geeignet, um ergebnissichere Aussagen zu treffen, da durch die fehlende Randomisierung die Strukturgleichheit der Studienarme, auch trotz Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischen Faktoren in der Auswertung, nicht sichergestellt ist [7-9]. Die vom pU berechneten Effekte aus beiden Vergleichen sind für keinen der untersuchten Endpunkte aus den Kategorien Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

Zugelassene Dosis von Ceritinib geändert

Die zugelassene Dosis von Ceritinib wurde im April 2018 [10] auf Basis der Ergebnisse der Dosisoptimierungsstudie ASCEND-8 [11] von 750 mg/Tag nüchtern auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit geändert. Die Änderung der Dosis wurde damit begründet [12], dass unter 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit weniger gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auftraten als unter 750 mg/Tag nüchtern. In der vom pU betrachteten Studie ASCEND-5 wurde Ceritinib in der Dosis von 750 mg/Tag nüchtern verabreicht. Dies ist ein weiterer Grund, der gegen die Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse bei der Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs. Ceritinib spricht.

Unterstützende Evidenz

Vom pU eingeschlossene Studien

Unterstützend stellt der pU nicht vergleichend jeweils die Ergebnisse für Brigatinib des zulassungskonformen Arms der Studie ALTA ([3]; Beschreibung des Studiendesigns siehe oben) und der Studie AP26113-11-101 [5] sowie die Ergebnisse der außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets von Brigatinib durchgeführten Studie ALTA-1L [6] dar.

Bei der Studie AP26113-11-101 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosisfindungsstudie zu Brigatinib mit 137 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit

unterschiedlichen Tumorentitäten. In dieser Studie sind 25 Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets enthalten, die Brigatinib in der zulassungskonformen Dosis erhielten. Der pU legt die Ergebnisse für diese 25 Patientinnen und Patienten als unterstützende Evidenz vor.

Die Studie ALTA-1L ist eine offene RCT zum direkten Vergleich von Brigatinib vs. Crizotinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die laut Einschlusskriterien noch nicht mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt worden sein durften.

Vorgehen des pU nicht geeignet

Aus der nicht vergleichenden Darstellung der jeweiligen Brigatinib-Ergebnisse des zulassungskonformen Arms der Studie ALTA und der Studie AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit lässt sich aus diesen Ergebnissen kein Zusatznutzen von Brigatinib vs. Ceritinib ableiten.

In der Studie ALTA-1L entsprechen die Patientinnen und Patienten aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht der Zielpopulation. Zudem untersucht die Studie Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Die Studie erlaubt somit keinen Vergleich von Brigatinib vs. Ceritinib im Anwendungsgebiet und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Zusammenfassung

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien eignet sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens, da die Effekte nicht groß genug sind, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Die Änderung der zugelassenen Dosis von Ceritinib ist ein weiterer Grund, der gegen die Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse bei der Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs. Ceritinib spricht. Schließlich beinhaltet die vom pU als unterstützend vorgelegte Evidenz keinen Vergleich von Brigatinib vs. Ceritinib im Anwendungsgebiet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Brigatinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, liegen keine geeigneten Ergebnisse vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische-Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, ohne eine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu treffen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Ceritinib als Vergleichstherapie und folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. Die Bewertung soll gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte und unter Berücksichtigung der vom pU als „jeweils bestverfügbare Evidenz“ bezeichneten Studien erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist weitgehend sachgerecht. Eine Einschätzung zur vom pU vorgenommenen Operationalisierung der bestverfügbaren Evidenz ist dem nachfolgenden Abschnitt zu entnehmen.

Einschlusskriterien

Direkter Vergleich

Die Einschlusskriterien für direkte Vergleiche eignen sich zur Beantwortung der Fragestellung.

Weitere Unterlagen

Indirekte Vergleiche

Der pU definiert seine Einschlusskriterien für indirekte Vergleiche ohne Unterscheidung zwischen adjustierten indirekten Vergleichen auf Basis von RCTs und anderweitigen Vergleichen.

Durch die Einschlusskriterien zu RCTs für indirekte Vergleiche selektiert der pU zwar Studien mit Ceritinib gegenüber jeglicher Vergleichstherapie, nicht aber Studien mit Brigatinib gegenüber jeglicher Vergleichstherapie. Letzteres ist notwendig, um Studien zu Brigatinib und Ceritinib mit einem gemeinsamen Brückenkomparator zu identifizieren.

In Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.1.2) merkt der pU allerdings an, dass in der systematischen Literaturrecherche keine RCTs mit Brigatinib gegenüber Ceritinib oder einer anderen Vergleichsintervention identifiziert wurde. Es ist somit davon auszugehen, dass der pU trotz

fehlender Darstellung der Einschlusskriterien auch solche Studien recherchiert hat. Die Überprüfung des Studienpools ohne Einschränkung auf RCTs oder eine bestimmte Vergleichsintervention ergab keine zusätzliche Studie (siehe Abschnitt 2.7.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung). Es ergibt sich daher keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Zur Identifikation von nicht randomisierten vergleichenden Studien stellt der pU in Modul 4 A keine Einschlusskriterien dar.

Weitere Untersuchungen – Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Zur Identifikation von Studien zu weiteren Untersuchungen stellt der pU in Modul 4 A keine Einschlusskriterien dar.

Allerdings beschränkt der pU auch seine weiteren Untersuchungen auf den Studientyp der RCT. Diese Beschränkung ist nicht sachgerecht, da für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien auch nicht randomisierte oder 1-armige Studien relevant sein können.

Es wird in der vorliegenden Situation jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich die Gesamteinschätzung der Nutzenbewertung durch die Berücksichtigung von einzelnen Armen aus anderen Studientypen als RCTs ändern würde.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, 4.3.2.3.4.1, 4.3.2.4.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in Embase, MEDLINE sowie Central in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Suchen zur Indikation mit übergeordneten Suchbegriffen zum NSCLC eingeschränkt. Durch diese Einschränkung werden Publikationen nicht zuverlässig gefunden, die spezifische Formen des NSCLC (wie das Adenokarzinom der Lunge) nennen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat eine Informationsbeschaffung für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Der pU hat jedoch für diesen Vergleich keine geeigneten Studien identifiziert und zieht deshalb Studien der „bestverfügbaren Evidenz“ heran (siehe Abschnitt „Weitere Untersuchungen“).

Weitere Untersuchungen

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU hat für Brigatinib keine Informationsbeschaffung für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt. Er legt lediglich die Studie ALTA aus der Studienliste zur Bewertung vor. Hingegen führt der pU für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Ceritinib durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in Embase, MEDLINE sowie Central in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Suchen zur Indikation mit übergeordneten Suchbegriffen zum NSCLC eingeschränkt. Durch diese Einschränkung werden Publikationen nicht zuverlässig gefunden, die spezifische Formen des NSCLC (wie das Adenokarzinom der Lunge) nennen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Ceritinib durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Die vom pU verwendeten Selektionskriterien bezüglich des Studientyps sind nicht nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.7.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Zusammenfassung

Der pU hat für Brigatinib keine Informationsbeschaffung für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche und der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde für Brigatinib und Ceritinib eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch Überprüfung des Studienpools wurden keine weiteren Studien zu Brigatinib gefunden.

Durch Überprüfung des Studienpools wurde 1 RCT (die Studie ASCEND-8 [11]) zu Ceritinib gefunden. Gemäß seinen Einschlusskriterien hätte der pU diese RCT bei der Suche in bibliografischen Datenbanken finden und ins Volltextscreening einschließen müssen. Der pU hat diese Studie bei der Suche in Studienregistern (NCT02299505 [13]) gefunden und mit der Begründung A1 Patientenpopulation ausgeschlossen. Dieser Ausschluss ist nicht gerechtfertigt, da etwa 50 % der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation entsprechen. Der pU hätte die

Studie daher einschließen und dann prüfen müssen, ob für diese Teilpopulation separate Auswertungen verfügbar sind.

Bei der Suche in Studienregistern (ohne die Einschränkung auf RCT) wurden zwar zusätzliche 1-armige Studien identifiziert. Diese Studien sind aber alle mit der nicht mehr zugelassenen Dosis von 750 mg/Tag Ceritinib nüchtern durchgeführt worden und nicht mit der seit April 2018 zugelassenen Dosis von 450 mg/Tag Ceritinib mit einer Mahlzeit.

Unterstützende Evidenz des pU

Der pU legt für Brigatinib weitere Untersuchungen vor, die er als „unterstützende Evidenz“ bezeichnet. Hierzu führt er jedoch keine Informationsbeschaffung durch. Er legt lediglich die Studien ALTA und AP-26113-11-101 aus der Studienliste zur Bewertung vor.

Außerdem legt der pU weitere Untersuchungen „außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes“ vor. Hierzu führt er ebenfalls keine Informationsbeschaffung durch. Er legt lediglich die Studie AP26113-13-301 (ALTA-1L) aus der Studienliste zur Bewertung vor.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU als unterstützende Evidenz vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools zu Brigatinib im Anwendungsgebiet bereits durch die oben beschriebenen Schritte berücksichtigt ist und die Ergebnisse zu Brigatinib außerhalb des Anwendungsgebiets nicht zur Ableitung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet geeignet sind.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien besteht aus den RCTs ALTA und ASCEND-5. Wenn – wie vom pU vorgelegt – ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt werden soll, ist die Beschränkung auf RCTs nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.7.2).

Darüber hinaus betrachtet der pU den zulassungskonformen Arm der Studie ALTA und die Studien AP26113-11-101 [5] und ALTA-1L [6] als „unterstützende Evidenz“. Angaben zu diesen Studien sowie die Einschätzung der Relevanz sind Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien des pU hätte sein Studienpool auch die RCT ASCEND-8 [11] umfassen müssen (siehe Abschnitt 2.7.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung).

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brigatinib herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brigatinib herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen sind in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers dargestellt. Dabei stellt der pU in den Abschnitten 4.3.2.3.1 bis 4.3.2.3.13 nicht vergleichend die Ergebnisse seiner eigenen Studien (Studie ALTA und AP 26113-11-101) dar. Die Ergebnisse zum Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf Basis der Studien ALTA und ASCEND-5 stellt der pU in Abschnitt 4.3.2.3.4 dar. Diese Angaben sind nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Zusätzlich legt der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.4) weitere Untersuchungen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets vor. Dabei handelt es sich um die Ergebnisse der Zulassungsstudie ALTA-1L. Diese Studie ist nicht zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet (siehe Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung). Daher werden die Angaben des pU zu dieser Studie nicht kommentiert.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Ausführungen des pU zur Aussagekraft der Nachweise beziehen sich zum einen auf den von ihm durchgeführten Vergleich einzelner Arme aus den Studien ALTA mit Brigatinib und

ASCEND-5 mit Ceritinib; zum anderen bezieht sich der pU auf die von ihm unterstützend betrachteten Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, der nicht randomisierten, nicht kontrollierten Brigatinib-Studie AP26113-11-101 und der außerhalb des Anwendungsgebiets durchgeführten Studie ALTA-1L zum Vergleich von Brigatinib vs. Crizotinib.

Da die vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung eines Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet basierend auf seinem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien der Studien ALTA mit Brigatinib und ASCEND-5 mit Ceritinib sowie aus den als unterstützende Evidenz herangezogenen Ergebnissen des zulassungskonformen Arms der Studie ALTA sowie den Studien AP26113-11-101 und ALTA-1L einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Ceritinib ab. Eine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens trifft der pU dabei nicht.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Brigatinib eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1 und 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen damit, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT mit Brigatinib existiert, anhand derer ein direkter Vergleich oder ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib möglich wäre.

Bei der Überprüfung des Studienpools des pU wurden ebenfalls keine RCTs identifiziert, die eine Ableitung des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib mittels direkter Vergleiche oder adjustierter indirekter Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator ermöglichen. Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien haben jedoch das Problem, dass durch die fehlende Randomisierung die Strukturgleichheit der Studienarme nicht sichergestellt ist. In den vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien liegen für keinen der vom pU berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte Effekte vor, die groß genug sind, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Brigatinib als Monotherapie angezeigt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden [14].

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten mit dem Stadium IIIB / IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [15].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für Patientinnen und Patienten der Zielpopulation sieht der pU einen hohen therapeutischen Bedarf an palliativen Therapieoptionen, die eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine Vermeidung einer Progression, die Kontrolle der Symptomatik sowie den Erhalt der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit ermöglichen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für den Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU zunächst die Inzidenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2015 bis 2019. Dazu entnimmt er einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2017 [16] die rohen berichteten Inzidenzraten des Jahres 2014 sowie die prognostizierten Inzidenzraten für 2018. Der pU bestimmt anhand dieser Angaben die jährliche prozentuale Veränderung der Neuerkrankungsraten für Männer (etwa -1 %) und Frauen (etwa +3 %). Mithilfe der auf dieser Basis prognostizierten Inzidenzraten sowie der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W1) [17] schätzt der pU die Inzidenzen des Lungenkarzinoms für die Jahre 2015 bis 2019.

In einem nächsten Schritt berechnet der pU die 5-Jahres-Prävalenz anhand der geschätzten Inzidenzen für 2015 bis 2019 und der jeweiligen absoluten Überlebensraten für die Jahre 1 bis 5 nach Diagnose ($\text{Inzidenz 2015} * 5\text{-Jahres-Überlebensrate} + \text{Inzidenz 2016} * 4\text{-Jahres-Überlebensrate} + \dots + \text{Inzidenz 2019} * 1\text{-Jahres-Überlebensrate}$), die er über eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI bezieht [18].

Für die Untergrenze geht er von der Annahme aus, dass alle Neuerkrankungen eines Jahres auf den ersten Tag des Jahres (1. Januar) fallen. Durch Multiplikation der geschätzten Inzidenzen

aus 2015 bis 2019 mit den jeweiligen Überlebensraten erhält er in Summe eine minimale 5-Jahres-Prävalenz für 2019 von 69 770 Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs. Für die Obergrenze geht er von der Annahme aus, dass alle Neuerkrankungen eines Jahres auf den letzten Tag des Jahres (31. Dezember) fallen. Der pU multipliziert die geschätzten Inzidenzen aus 2015 bis 2018 mit den jeweiligen Überlebensraten für 1 bis 4 Jahre nach Diagnose. Dazu addiert er die Inzidenz des Jahres 2019 und setzt hierfür eine Überlebensrate von 100 % an. In Summe weist er eine von ihm ausgewiesene maximale 5-Jahres-Prävalenz für 2019 von 116 823 Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs aus.

Für den Ausgangswert seiner Herleitung der GKV-Zielpopulation gibt der pU an, die ermittelte Untergrenze der 5-Jahres-Prävalenz 2019 und die ermittelte Obergrenze der 5-Jahres-Prävalenz zuzüglich der Inzidenz 2019 heranzuziehen. Er weist 69 770 bis 116 823 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom aus.

Über 7 Rechenschritte grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation gemäß Fachinformation ein.

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU setzt eine Spanne von 80,3 % bis 82 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC an der Patientengruppe mit Lungenkrebs an und verweist auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 [19]. Es ergibt sich eine Spanne von 56 025 bis 95 795 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)

Der pU verweist auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 [19] und weist eine Spanne von 61,6 % bis 66,1 % aus. Er berechnet so 34 512 bis 63 320 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium (IIIB / IV).

3) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem Tumor

Der pU gibt einen Anteil von 2 % bis 7 % an sowie daraus folgend 690 bis 4432 Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und einem ALK-positiven Tumor. Als Quelle zieht er erneut die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 [19] heran.

4) Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Crizotinib-Behandlung

Basierend auf den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 [19] nimmt der pU einen Anteil von 29 % der Patientinnen und Patienten mit einer Crizotinib-Behandlung an. Es ergeben sich für diesen Rechenschritt 200 bis 1285 Patientinnen und Patienten.

5) Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine weitere systemische Therapie infrage kommen

Der pU reduziert die Patientengruppe auf diejenigen, die für eine weitere systemische Therapie infrage kommen und setzt hierfür basierend auf den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 einen Anteil von 80,9 % an [19]. Er berechnet für diesen Rechenschritt 162 bis 1040 Patientinnen und Patienten.

6) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,3 % [17,20] ergeben sich laut pU 143 bis 918 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie eine durchschnittliche Anzahl von 531 Patientinnen und Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Für die Ausgangsbasis und Rechenschritt 5 ergeben sich jedoch methodische Mängel, die im Folgenden aufgegriffen werden:

Zur Ausgangsbasis

Im Vergleich zu der Ausgangsbasis, die in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib im Jahr 2017 [19] ausgewiesen wurde (80 700 bis 136 909 Patientinnen und Patienten), ist die vom pU ermittelte Ausgangsbasis (69 770 bis 116 823 Patientinnen und Patienten) deutlich niedriger. Hierfür kommen folgende Ursachen infrage:

In bisherigen Vorgehensweisen wurde die 5-Jahres-Prävalenz für das jeweilige Betrachtungsjahr in der Regel basierend auf den berichteten 5-Jahres-Prävalenzen der Vorjahre geschätzt. Die Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz in Modul 3 A des Dossiers wurden dagegen vom pU basierend auf den Angaben zur Inzidenz und Überlebensraten des ZfKD bzw. des RKI anhand einer eigenen Berechnung hergeleitet. Dabei weicht die Berechnungsmethode zur Bestimmung der 5-Jahres-Prävalenz des pU von der des ZfKD ab. Das ZfKD bestimmt laut einer Publikation von Kraywinkel et al. aus dem Jahr 2014 [21] die 5-Jahres-Prävalenz nach der Methode von Pisani [22]. Im Abgleich mit dem Vorgehen des ZfKD führt die gewählte Berechnungsmethode des pU für die Untergrenze zu einer niedrigeren Ausgangsbasis.

Die Obergrenze bestimmt der pU, indem er die Inzidenzen der Jahre 2015 bis 2018 mit den Überlebensraten der Jahre 1 bis 4 aus der vom pU durchgeführten Datenbankabfrage beim ZfKD multipliziert. Anschließend zieht er die gesamte Inzidenz des Jahres 2019 hinzu. Legt man als Ausgangsbasis für die Berechnung der Obergrenze die Addition der 5-Jahres-Prävalenz des Vorjahres und der Inzidenz des Betrachtungsjahres zugrunde, führt das Vorgehen des pU hier ebenfalls zu einer zu geringen Ausgangsbasis, da die Inzidenzen der Jahre 2015 bis 2018 nur 4 Jahre abbilden und somit nicht die vollständige 5-Jahres-Prävalenz des Vorjahres erfassen.

Zu 5) Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine weitere systemische Therapie infrage kommen

Der pU schließt nur die Patientinnen und Patienten in die Zielpopulation ein, die nach einer Crizotinib-Behandlung für eine weitere systemische Therapie infrage kommen und verweist für den Anteilswert auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Alectinib aus dem Jahr 2017 [19]. Der darin ausgewiesene Anteil wurde jedoch lediglich verwendet, um die Zielpopulation in 2 Fragestellungen aufzuteilen (Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt bzw. nicht infrage kommt). Eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed wurde darüber hinaus vom G-BA inzwischen nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie der vorliegenden Zielpopulation vorgesehen. Für Brigatinib ist die Verwendung dieses Anteilswertes und damit die zusätzliche Einschränkung der Zielpopulation auf die Patientengruppe, für die eine Behandlung mit diesen systemischen Therapien infrage kommt, nicht nachvollziehbar. Aus diesem Grund geht aus diesem Rechenschritt eine Unterschätzung der Zielpopulation hervor.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Dies ist vor allem auf methodische Abweichungen bei der Berechnung des Ausgangswertes und die nicht nachvollziehbare Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt, zurückzuführen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die für die Rechenschritte verwendeten Anteile konstant bleiben und sich die Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den geschätzten 5-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2020 bis 2021 ergebe. Der pU berechnet eine zunehmende Prävalenz für die kommenden Jahre, leitet daraus jedoch eine konstante GKV-Zielpopulation für die kommenden Jahre ab. Er verweist zusätzlich auf eine damit verbundene Unsicherheit.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Brigatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Ceritinib.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zu Brigatinib entsprechen der Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus des 1. Behandlungsjahres gemäß Fachinformation [14]. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr einer kontinuierlichen Therapie angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Ceritinib sind die Angaben des pU zur Behandlungsdauer nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [23]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Brigatinib entsprechen dem Verbrauch des 1. Behandlungsjahres gemäß Fachinformation [14]. Demnach beträgt die empfohlene Anfangsdosis in den ersten 7 Behandlungstagen einmal täglich 90 mg und danach einmal täglich 180 mg.

Bei Annahme einer kontinuierlichen Therapie liegt der Verbrauch geringfügig höher als vom pU ausgewiesen, da die Anfangsdosierung hierbei unberücksichtigt bliebe.

Für Ceritinib sind die Angaben des pU nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [23].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Brigatinib und Ceritinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Brigatinib und Ceritinib weist der pU zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. die Überwachung der Leberfunktion) aus, die gemäß Fachinformation nur zu Therapiebeginn durchgeführt werden sollen [14,23]. Für Ceritinib gibt der pU zusätzlich Leistungen an, die nur für bestimmte Patientengruppen anfallen (z. B. die Überwachung von Alpha-Amylase- und Lipasewerten) [23].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Brigatinib Jahrestherapiekosten in Höhe von 89 789,40 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Diese enthalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich geringfügig höhere Arzneimittelkosten pro Jahr, da die anfängliche Dosisreduzierung in den Folgejahren nicht zum Tragen käme. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weist er Leistungen aus, die gemäß Fachinformation ausschließlich zu Therapiebeginn durchgeführt werden sollen [14].

Für Ceritinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 67 041,79 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Diese enthalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weist er Leistungen aus, die gemäß Fachinformation ausschließlich zu Therapiebeginn durchgeführt werden sollen oder nur für bestimmte Patientengruppen anfallen [23].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt einen Versorgungsanteil von 30 % bis 60 %, weist jedoch auf eine große Unsicherheit für diese Anteile hin. Seine Schätzung basiert auf den Annahmen, dass zum einen auch künftig nicht alle Patientinnen und Patienten mit NSCLC auf eine ALK-Mutation getestet würden und zum anderen ein Anteil der Patientengruppe mit ALK-positivem NSCLC in klinischen Studien eingeschlossen seien.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Unterschätzung dar. Dies ist vor allem auf methodische Abweichungen bei der Berechnung des Ausgangswertes und die nicht nachvollziehbare Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit einer systemischen Therapie infrage kommt, zurückzuführen.

Die Arzneimittelkosten sind für Brigatinib geringfügig unterschätzt, da der pU die Anfangsdosierung im Rahmen der kontinuierlichen Therapie berücksichtigt. Für Ceritinib liegen die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung.

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beinhalten für Brigatinib und Ceritinib Leistungen, die gemäß Fachinformation nur zu Therapiebeginn durchgeführt werden sollen [14,23]. Für Ceritinib gibt der pU zusätzlich Leistungen an, die nur für bestimmte Patientengruppen anfallen (z. B. die Überwachung von Alpha-Amylase- und Lipasewerten) [23].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Brigatinib ist als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Brigatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ALK: anaplastische-Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Brigatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	143 bis 918	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Unterschätzung dar. Dies ist vor allem auf methodische Abweichungen bei der Berechnung des Ausgangswertes und die nicht nachvollziehbare Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt, zurückzuführen.
a: Angabe des pU ALK: anaplastische-Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Brigatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)	89 789,40	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine geringfügige Unterschätzung dar, da der pU die Anfangsdosierung im Rahmen der kontinuierlichen Therapie berücksichtigt. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich für eine kontinuierliche Therapie nicht alle aus der Fachinformation ergeben [14].
Ceritinib	angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	67 041,79	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich für eine nicht alle aus der Fachinformation ergeben [23].
<p>a: Angabe des pU ALK: anaplastische-Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom NSCLC angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. Die Anwendung von Alunbrig sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

Diagnostik: Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor der Einleitung der Behandlung mit Alunbrig bekannt sein. Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Die Bestimmung des ALK positiven NSCLC-Status sollte von Laboratorien mit einer nachgewiesenen Erfahrung in der erforderlichen, speziellen Technik durchgeführt werden.

Dosierung und Behandlungsdauer: Die empfohlene Anfangsdosis von Alunbrig beträgt in den ersten 7 Tagen einmal täglich 90 mg, danach einmal täglich 180 mg. Die Behandlung sollte solange weitergeführt werden, wie ein klinischer Nutzen zu erkennen ist.

Dosisanpassungen: Eine Unterbrechung der Einnahme bzw. Verringerung der Dosis kann je nach der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Die Dosismodifikationen von Alunbrig sind der Fachinformation zu entnehmen. Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der Patient die einmal tägliche Einnahme von 60 mg nicht verträgt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: Patienten sind bzgl. pulmonalen Nebenwirkungen, Hypertonie, Bradykardie, Sehstörungen, erhöhten Kreatinphosphokinase-Werten, erhöhten Pankreasenzym-Werten, Hepatotoxizität und Hyperglykämie zu überwachen. Erforderliche Maßnahmen sind gemäß Fachinformation zu ergreifen. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen: CYP3A -, CYP2C8-, P-gp- und BCRP-Hemmer können die Brigatinib-Plasmakonzentration erhöhen. Auch Grapefruit oder Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Brigatinib erhöhen und sollte vermieden werden. CYP3A-Induktoren können die Brigatinib-Plasmakonzentration verringern. Die Plasmakonzentration von CYP3A- und Transportersubstraten kann durch Brigatinib verändert werden. Genauere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwangerschaft: Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Alunbrig behandelt werden, sollte angeraten werden, nicht schwanger zu werden, und Männern, die mit Alunbrig behandelt werden, sollte angeraten werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen. Die Anwendung von Alunbrig bei schwangeren Frauen kann Schaden beim Fötus verursachen.

Die oben genannten Anforderungen sind eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben sind der Fachinformation zu entnehmen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(22): 2490-2498.
4. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 874-886.
5. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1683-1696.
6. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21): 2027-2039.
7. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-134, iii-iv.
8. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.
9. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 21.09.2015]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
10. European Medicines Agency. Zykadia: procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. 12.07.2018 [Zugriff: 25.03.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/zykadia-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.

11. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017; 12(9): 1357-1367.
12. Novartis Pharmaceuticals. Introducing new recommended dose for ZYKADIA (ceritinib): recommended dose changed to 450 mg once daily with food from 750 mg once daily fasted; important prescribing information [online]. 2018 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: https://www.hcp.novartis.com/globalassets/products66/zykadia/alk/pdfs/recommended_dose_important_prescribing_information_letter.pdf.
13. Novartis Pharmaceuticals. Pharmacokinetic and safety study of lower doses of ceritinib taken with a low-fat meal versus 750 mg of ceritinib in the fasted state in adult patients with (ALK-positive) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.01.2019 [Zugriff: 31.01.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299505>.
14. Takeda. Alunbrig Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
16. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2013/2014*. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?_blob=publicationFile.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Überleben, absolute Rate in Prozent in Deutschland; Diagnose: Lunge (C33-C34) [online]. 29.11.2017 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=38DA91CA92B684828D1BB3B94C7924EA.2_cid363.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Alectinib [online]. 19.10.2017 [Zugriff: 26.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 15.11.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf.
21. Kraywinkel K, Barnes B, Dahm S, Haberland J, Nennecke A, Stabenow R. Von regionalen Daten zu bundesweiten Aussagen: die Methode im Zentrum für Krebsregisterdaten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57(1): 13-21.
22. Pisani P, Bray F, Parkin M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. Int J Cancer 2002; 97(1): 72-81.
23. Novartis Pharma. Zykadia 150mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 01.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegserkran- kungen e. V. – DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?