

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.