

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brigatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Brigatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder Crizotinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den beiden Optionen Crizotinib aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie ALTA-1L. Die Studie ist eine offene RCT zum Vergleich von Brigatinib mit Crizotinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem,

rezidivierendem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen. Bezüglich der Vortherapie war maximal eine systemische Vortherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erlaubt. Davon ausgenommen war jegliche Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor.

275 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Brigatinib (N = 137) oder mit Crizotinib (N = 138) zugeteilt. Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in den Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis Progression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Rückzug der Einwilligungserklärung, inakzeptabler Toxizität oder Studienende behandelt. Im Brigatinib-Arm konnte entsprechend der Fachinformation die Behandlung über die Krankheitsprogression, ermittelt via Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) hinaus fortgeführt werden, sofern im Ermessen des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Patientinnen oder Patienten im Crizotinib-Arm konnten zulassungskonform nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Endpunkte zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellte Datenschnitt zum 28.06.2019 entspricht der 2. Interimsanalyse, die nach 149 Ereignissen (Progression oder Tod) geplant war.

Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ALTA-1L als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben für alle Endpunkte jeweils als hoch verzerrt eingestuft; endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen, für diese Patientinnen und Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 [EORTC QLQ-C30] – Symptomskalen)

- Schmerzen

Für die Skala Schmerzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen, für Männer ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- Übelkeit und Erbrechen, Obstipation

Für die Skalen Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

- Fatigue und Appetitverlust

Für die Skalen Fatigue und Appetitverlust zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö

Für die Skalen Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13])

Zur Symptomatik erhoben über den EORTC QLQ-LC13 liegen in Modul 4 B des Dossiers keine Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

- globaler Gesundheitszustand und emotionale Funktion

Für die Skalen globaler Gesundheitszustand und emotionale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Daraus ergibt sich für diese beiden Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

- Rollenfunktion und soziale Funktion

Für die Skala Rollenfunktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Skala soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Es liegt jedoch für beide Skalen jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Männer zeigt sich dagegen jeweils kein Zusatznutzen, für Männer ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- körperliche Funktion und kognitive Funktion

Für die Skalen körperliche Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückgehen sind in der Studie ALTA-1L als UEs erfasst. Der pU legt keine Auswertungen vor, bei denen diese Ereignisse aus den Gesamtraten der UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs herausgerechnet wurden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Event[CTCAE]-Grad ≥ 3),

Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs), peripheres Ödem (bevorzugter Begriff [PT], UEs)

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (SOC, UEs) und peripheres Ödem (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Für beide Endpunkte zeigt sich darüber hinaus eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Da sich für beide Endpunkte in den Subgruppen sowie in der Gesamtpopulation jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden jeweils gleichen Ausmaßes ergibt, wird im Folgenden für beide Endpunkte jeweils das Ergebnis der Gesamtpopulation bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Kreatinphosphokinase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Aufgrund der Größe des Effekts und des frühen Auftretens der Ereignisse fast ausschließlich im Brigatinib-Arm wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene bei diesen schweren UEs eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Bluthochdruck (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Der positive Effekt im Gesamtüberleben zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Aus diesem Grund erfolgt die Abwägung positiver und negativer Effekte im Folgenden getrennt nach Patientinnen und Patienten mit und ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Die Effektmodifikationen in einzelnen weiteren Endpunkten durch die Merkmale Alter und Geschlecht haben keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, da in den jeweiligen Endpunktkategorien auch jeweils Effekte gleicher Richtung in der Gesamtpopulation vorliegen. Diese Effektmodifikationen werden daher im Folgenden nicht gesondert aufgeführt.

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn

Für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich auf der positiven Seite für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Für diese Patientinnen und Patienten kommen aus den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkte mit unterschiedlichem Ausmaß hinzu. Bei den Nebenwirkungen ergeben sich auf der positiven Seite in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden mit jeweils beträchtlichem Ausmaß.

Den positiven Effekten stehen auf der negativen Seite höhere Schäden bei Nebenwirkungen gegenüber. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigt sich bei 2 spezifischen UEs jeweils ein höherer Schaden mit erheblichem Ausmaß und unterschiedlicher Aussagesicherheit (Hinweis und Anhaltspunkt).

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte und es ergibt sich daher für Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn

Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich beim Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ansonsten liegt die gleiche Situation vor, wie bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn: Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen in den Kategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit unterschiedlichem Ausmaß auf der positiven Seite stehen auf der negativen Seite 1 Anhaltspunkt für und

1 Hinweis auf einen höheren Schaden mit jeweils erheblichem Ausmaß bei spezifischen UEs in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gegenüber. Für die Abwägung wurde außerdem berücksichtigt, dass die Punktschätzung (Hazard Ratio) für das Gesamtüberleben für die Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn deutlich über 1 liegt (bei fehlender statistischer Signifikanz der Effektschätzung). In der Abwägung überwiegen jedoch insgesamt die positiven Effekte, allerdings bei einer geringeren Aussagesicherheit im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für die Patientengruppe ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

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 ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Alectinib oder Crizotinib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen^b: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ▪ Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen^b: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. bezogen auf den Beginn der Therapie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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