

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 Brigatinib

Vom 4. Juli 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brigatinib (Alunbrig®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brigatinib ist der 15. Januar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brigatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brigatinib (Alunbrig®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ceritinib oder Alectinib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Therapie des (ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) die Chemotherapeutika Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin, die Proteinkinaseinhibitoren Afatinib, Alectinib, Dabrafenib, Ceritinib, Erlotinib, Gefitinib, Lorlatinib, Nintedanib, Osimertinib

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

und Trametinib und die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Da ALK-positive Tumore in der Regel EGFR-negativ sind, kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren, nicht in Betracht.

- zu 2. Hinsichtlich nicht-medikamentöser Behandlungen stellt die Strahlentherapie eine Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. eine lokale einseitige stereotaktische Bestrahlung. Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit der Lokalisation und Symptomatik der Metastasen, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC liegen mit Hinblick auf ALK-Inhibitoren folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Alectinib
 - Beschluss vom 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Ceritinib
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen, insbesondere der S3-Leitlinie, sollen ALK-positiven Patienten mit NSCLC ALK-Inhibitoren der zweiten Generation nach Versagen von Crizotinib-/ ALK-TKI angeboten werden. Mit den ALK-Inhibitoren Ceritinib und Alectinib stehen zwei ALK-spezifische Behandlungsoptionen für das ALK-positive NSCLC nach vorheriger Behandlung mit Crizotinib zur Verfügung, weshalb weitere therapeutische Optionen im Anwendungsgebiet keinen relevanten Stellenwert haben.

In der entsprechenden Nutzenbewertung des G-BA wurde für Ceritinib für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt (Beschluss des G-BA vom 16. März 2017 – erneute Bewertung nach Ablauf des befristeten Erstbeschlusses). Hierbei zeigte Ceritinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die als Vortherapien eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten hatten, eine deutliche Verbesserung der Symptomatik und zudem Vorteile bei Teilaspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bei den Nebenwirkungen im Vergleich zur Monochemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Für das Gesamtüberleben wurde kein Zusatznutzen für Ceritinib belegt, wobei eine hohe Anzahl an Patienten von der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib gewechselt hatten („Cross-over“).

In der Nutzenbewertung für Alectinib wurde für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt (Beschluss des G-BA vom 19.10.2017). Alectinib zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die als Vortherapien eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie und darauf folgend Crizotinib erhalten hatten, Verbesserungen bei den Nebenwirkungen im Vergleich zur Monochemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Für das Gesamtüberleben wurde auch für Alectinib

kein Zusatznutzen belegt, wobei, analog zum Beschluss Ceritinib, eine hohe Anzahl an Patienten von der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Alectinib gewechselt hatte („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Insgesamt zeichnet sich die Indikation des ALK-positiven NSCLC durch eine hohe Dynamik der medikamentösen Optionen aus, infolge derer der Stellenwert der Chemotherapien deutlich abgenommen hat.

In der Therapie des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC hat der Stellenwert der Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed deutlich zugunsten der ALK-TKI-Monotherapie abgenommen. So empfehlen aktuelle Leitlinien in der molekular stratifizierten Therapie des vorbehandelten ALK-positiven NSCLC neben Ceritinib auch Alectinib als weitere Therapieoption. Ebenso wird entsprechend der im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften der therapeutische Stellenwert von Alectinib im klinischen Versorgungsalltag der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC als weitere Standardtherapie eingeordnet. Unter Berücksichtigung des im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedenen Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen sowie aktueller Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften werden daher zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, die Monotherapien aus Ceritinib und Alectinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die hohe therapeutische Dynamik spiegelt sich auch in den Vortherapien des ALK-positiven NSCLC wider – so hat sich der Stellenwert der Mono- oder Kombinationschemotherapien deutlich zugunsten der ALK-TKI-Monotherapien Crizotinib und Alectinib verschoben.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib um den ALK-TKI Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst: Für Brigatinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „Ceritinib oder Alectinib“

Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brigatinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib als Monotherapie des Crizotinib-vorbehandelten, ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus Vergleichen einzelner Arme der Studien ALTA und ASCEND-5 vorgelegt.

In der Hauptanalyse vergleicht der pharmazeutische Unternehmer den zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und den Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 über einen Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC). In einer Sensitivitätsanalyse werden zudem beide Studienarme naiv miteinander verglichen.

Bei der Studie ALTA handelt es sich um eine zweiarmige offene Phase-II-RCT, in der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen wurden, wobei auch eine Vorbehandlung mit Chemotherapie erlaubt war. Die 222 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung 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 zugeteilt. In den vorliegenden Vergleichen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die 110 Patienten, die dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm zugeteilt worden waren.

Die Studie ASCEND-5 ist eine zweiarmige offene Phase-III-RCT, in die Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen wurden, die laut Einschlusskriterien zuvor mit Crizotinib und ein oder zwei Chemotherapien (davon ≥ 1 platinbasierte Chemotherapie) behandelt worden sein mussten. Insgesamt wurden 231 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). In den vorliegenden Vergleichen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die 115 Patienten des Ceritinib-Arms, wobei diese Ceritinib in der Dosis von 750 mg/Tag nüchtern erhielten, die nicht (mehr) der zugelassenen Dosis entspricht. Die zugelassene Dosis von Ceritinib wurde im April 2018 von 750 mg/Tag nüchtern auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit verringert, da hierdurch weniger gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auftreten.

In der Hauptanalyse hat der pharmazeutische Unternehmer anhand einer MAIC versucht, die Patientenpopulation des zulassungskonformen Brigatinib-Arms aus der Studie ALTA auf der Ebene individueller Patientendaten hinsichtlich selektierter Patientencharakteristika an die Patientenpopulation des Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5 auf der Ebene aggregierter Daten anzugleichen. Mit den daraus resultierenden patientenindividuellen Gewichten berechnet der pharmazeutische Unternehmer für eine effektive Populationsgröße von 30,5 der 110 Patienten aus dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm die Ergebnisse zu verschiedenen Endpunkten für Brigatinib neu und vergleicht diese mit den Ergebnissen Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5.

Im naiven Vergleich der beiden Studienarme berechnet der pharmazeutische Unternehmer als Sensitivitätsanalyse die Effekte zwischen den Armen der beiden Studien. Aus den Ergebnissen eines naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Der MAIC ist mit gravierenden methodischen Unsicherheiten behaftet, die im Folgenden ausgeführt werden und aufgrund derer der MAIC nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird:

Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich, in dem aufgrund fehlender Randomisierung für Effektmodifikatoren und prognostische Faktoren adjustiert wird.

Die Angleichung der Patientenpopulationen aus beiden Studien erfolgte bei der Studie ASCEND-5 auf Ebene aggregierter Daten, die durch Extraktion von virtuellen individuellen Patientendaten (VIPD) aus den publizierten Kaplan-Meier-Kurven generiert wurden. Es ergeben sich aus diesem Vorgehen Unsicherheiten, weil bislang keine methodischen Publikationen für die Kombination mit IPD und der Schätzung von VIPD aus Kaplan-Meier-Kurven für den MAIC vorliegen. Auch für die Selektion der Baseline-Charakteristika, anhand derer die Patienten aus der Studie ALTA an die Studie ASCEND-5 angepasst werden, existiert bisher kein methodisch anerkanntes, standardisiertes Verfahren. So identifiziert der pharmazeutische Unternehmer im Dossier 20 Baseline-Charakteristika, beschreibt jedoch nicht die Kriterien für die Auswahl dieser Faktoren. Ebenso gibt es für die Schätzung der Gewichte der Patienten im MAIC kein anerkanntes und einheitliches Vorgehen. Eine nicht standardisierte Variablenselektion und Gewichtung der Patienten birgt Verzerrungsanfälligkeiten (Selektionsbias) und somit das Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Zudem wird die Multikollinearität und die Einbeziehung von fünf Klinikärzten, anhand der entschieden wird, welche identifizierten Baseline-Charakteristika für die Adjustierung im MAIC herangezogen werden, vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier beschrieben, jedoch können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte und die genaue Ermittlung der Kollinearität anhand der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen und überprüft werden. Zudem ist nicht nachvollziehbar, weshalb nur paarweise Multikollinearitätsuntersuchungen durchgeführt wurden. Das Fehlen eines Brückenkomparsators im vorliegenden MAIC verstärkt die beschriebenen Verzerrungsanfälligkeiten zusätzlich.

Darüber hinaus weisen die Studien ALTA und ASCEND-5 insbesondere hinsichtlich der Vortherapien eine Strukturungleichheit auf, wobei infolge des MAIC auf eine Vortherapiesituation adjustiert wird, die nicht die derzeitige Versorgungsrealität abbildet: So waren in ASCEND-5 mehr Patienten mit einer Chemotherapie (99,1% bzw. 73,6% in ASCEND-5 bzw. ALTA), jedoch weniger Patienten mit Crizotinib vorbehandelt (100% bzw. 96,4% in ASCEND-5 bzw. ALTA). Im MAIC werden die Patienten aus der ALTA-Studie durch das Matching in Richtung der Vortherapiesituation mit Chemotherapie in der ASCEND-5-Studie adjustiert. Daraus ergibt sich die inhaltliche Problematik, dass Patienten auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert werden, die nicht mehr die derzeitige Versorgungsrealität mit einer TKI-Vorbehandlung widerspiegelt. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Planung einer klinischen Studie und die Generierung von Daten grundsätzlich der Herausforderung der hohen therapeutischen Dynamik und des damit verbundenen schnellen Wandels in der Versorgung hinsichtlich der Vortherapien im Anwendungsgebiet gegenüberstehen.

Insgesamt bergen diese gravierenden methodischen Unsicherheiten des MAIC, insbesondere des MAIC ohne Brückenkomparsator, ein hohes Risiko für Verzerrungen, weshalb diese Vergleichsmethodik nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

Unterstützend stellt der pharmazeutische Unternehmer für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dar.

Bei der Studie AP26113-11-101 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Dosisfindungsstudie zu Brigatinib mit 137 erwachsenen Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, von denen 25 Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind und die Brigatinib in der zulassungskonformen Dosis erhielten.

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 keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Die Studie ALTA-1L ist eine offene RCT zum direkten Vergleich von Brigatinib gegenüber Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten

NSCLC, welche noch nicht mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt worden waren. Aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib entsprechen die Patienten nicht der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zudem untersucht die Studie Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib. Daher lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Alunbrig mit dem Wirkstoff Brigatinib, das zugelassen ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Die ursprünglich vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib wird mit dem vorliegenden Beschluss um Alectinib ergänzt und wie folgt gefasst: „Ceritinib oder Alectinib“. Hiermit wird der im Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 für Alectinib beschiedene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen berücksichtigt und den aktuellen Leitlinienempfehlungen und den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert der Therapie mit Alectinib Rechnung getragen, wonach Alectinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit Crizotinib-vorbehandeltem, ALK-positiven NSCLC eine weitere Standardtherapie darstellt.

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkompator von Brigatinib gegenüber Ceritinib vor. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Brigatinib werden Ergebnisse aus dem zulassungskonformen Brigatinib-Arm der Studie ALTA und dem Ceritinib-Arm der Studie ASCEND-5 vorgelegt und miteinander verglichen: Einerseits anhand eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) in der Hauptanalyse und andererseits anhand eines naiven Vergleichs in einer Sensitivitätsanalyse.

Der MAIC wird aufgrund gravierender methodischer Unsicherheiten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt entspricht die Datenlage aus dem MAIC einem nicht-kontrollierten Vergleich. Für entscheidende methodische Teilschritte im MAIC existieren bisher keine methodisch anerkannten, standardisierten Verfahren, z.B. zur Selektion der Baseline-Charakteristika und Schätzung der Gewichte der Patienten. Ebenso liegen für das Angleichen der Patientenpopulationen aus beiden Studien auf Ebene individueller Patientendaten (IPD) und virtueller individueller Patientendaten (VIPD) bislang keine methodischen Publikationen vor. Zudem können die Kriterien für die Auswahl der Klinikärzte und die genaue Ermittlung der Kollinearität (insbesondere das Untersuchen der paarweisen Multikollinearität) nicht nachvollzogen werden. Daraus ergibt sich insgesamt das Risiko einer hohen Verzerrung (Selektionsbias) und einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, welches durch das Fehlen eines Brückenkompators zusätzlich verstärkt wird. Darüber hinaus besteht die inhaltliche Problematik, dass durch den MAIC auf eine Vortherapiesituation mit Chemotherapie adjustiert wird, die nicht (mehr) die derzeitige Versorgungsrealität der TKI-Vorbehandlung abbildet.

Für die in der Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnisse des naiven Vergleichs zweier Studien ohne Berücksichtigung der strukturellen Unterschiede ist keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitbar.

Als unterstützende Evidenz werden für Brigatinib in nicht vergleichender Form die Ergebnisse des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA, AP26113-11-101 und ALTA-1L dargestellt. Aus der nicht vergleichenden Darstellung der Brigatinib-Ergebnisse aus den Studien ALTA und AP26113-11-101 ergibt sich kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Da die Patienten in der Studie ALTA-1L aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht den Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und im Kontrollarm mit Crizotinib behandelt

wurden, lässt sich aus diesen Ergebnissen keine Aussage zum Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, ist ein Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben zu Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Alectinib vom 19. Oktober 2017 zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alunbrig® (Wirkstoff: Brigatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brigatinib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

ALK-Nachweis

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 (siehe Abschnitt 5.1). Die Bestimmung des ALK-positiven NSCLC-Status sollte von Laboratorien mit einer nachgewiesenen Erfahrung in der erforderlichen, speziellen Technik durchgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2019).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht

berücksichtigt. Initiale Induktionsschemata bleiben bei der Kostendarstellung unberücksichtigt

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brigatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ceritinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Alectinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brigatinib	Tag 1 -7: 90 mg ab Tag 8: 180 mg	90 – 180 mg	1 x 90 – 180 mg	365	7 x 90 mg + 358 x 180 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ceritinib	450 mg	450 mg	3 x 150 mg	365	1095 x 150 mg
Alectinib	600 mg	1200 mg	8 x 150 mg	365	2920 x 150 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brigatinib 90 mg	7 FTA	1.418,16 €	1,77 €	77,91 €	1.338,48 €
Brigatinib 180 mg	28 FTA	7.333,08 €	1,77 €	415,52 €	6.915,79 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ceritinib	90 HKP	5.504,20 €	1,77 €	0,00 €	5.502,43 €
Alectinib	224 HKP	5.976,57 €	1,77 €	338,05 €	5.636,75 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brigatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Brigatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 15. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	14. Mai 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2019 18. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken