

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naïve Patienten)

Vom 15. Oktober 2020

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	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4 Therapiekosten	16
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

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

Der Wirkstoff Brigatinib (Alunbrig) wurde am 15. Januar 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 1. April 2020 hat Brigatinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. April 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brigatinib mit dem neuen Anwendungsgebiet „Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. August 2020 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brigatinib als Monotherapie:

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

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. Neben Brigatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Alectinib, Bevacizumab, Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Durvalumab, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nab-Paclitaxel, Nintedanib, Nivolumab, Paclitaxel, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig ist.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des NSCLC mit aktivierenden EGFR- oder BRAF-V600-Mutationen sowie ausschließlich plattenepithelialer Histologie.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Durvalumab: Beschluss vom 4. April 2019

Alectinib: Beschluss vom 21. Juni 2018

Ceritinib: Beschluss vom 1. Februar 2018

Crizotinib: Beschluss vom 16. März 2017

Crizotinib: Beschluss vom 15. Dezember 2016

Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016

Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

Crizotinib: Beschluss vom 16. Juni 2016

Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015

Richtlinien:

Carboplatin: Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

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.

Da ALK-positive, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in der Regel EGFR-negativ sind und eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden EGFR-spezifische Therapieoptionen sowie Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht in Betracht gezogen.

Nationale sowie internationale Leitlinien empfehlen zur Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die noch keine zielgerichtete Therapie erhalten haben, übereinstimmend mit hohem Empfehlungsgrad eine Therapie mit ALK-Inhibitoren. Diesbezüglich stehen in Deutschland gegenwärtig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Crizotinib, Alectinib und Ceritinib zur Verfügung.

In der Nutzenbewertung des G-BA zu Crizotinib wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt (Beschluss vom 16. Juni 2016). Diese Bewertung begründete sich in den positiven Effekten von Crizotinib im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Nebenwirkungen.

Mit Beschluss vom 21. Juni 2018 wurde in der Nutzenbewertung zu Alectinib zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Crizotinib festgestellt. Diesem Bewertungsergebnis lag zugrunde, dass für Alectinib ein statistisch signifikanter positiver Effekt gegenüber Crizotinib hinsichtlich der Zeit bis zur Krankheitsprogression im Zentralnervensystem, welche mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose der Patienten assoziiert ist, gezeigt wurde. Für Ceritinib hingegen wurde in der Nutzenbewertung des G-BA kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Crizotinib) festgestellt. Es lagen keine validen Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor (Beschluss vom 1. Februar 2018).

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz werden daher die Wirkstoffe Crizotinib oder Alectinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

Für Brigatinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden und Hirnmetastasen zu Studienbeginn aufwiesen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

Für Brigatinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden und keine Hirnmetastasen zu Studienbeginn aufwiesen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Brigatinib zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ALTA-1L vorgelegt.

ALTA-1L ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Brigatinib mit Crizotinib verglichen wird. In die derzeit noch laufende globale Studie, die im Mai 2016 startete, wurden erwachsene Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen. Zum Einschluss durften die Patienten maximal eine systemische Vortherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Eine Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor war dabei jedoch nicht erlaubt. Weiterhin sollten die Patientinnen zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 vorweisen. Während Patienten mit symptomatischen ZNS-Metastasen von der Studie ALTA-1L ausgeschlossen waren, war die Teilnahme für Patienten mit asymptomatischen ZNS-Metastasen erlaubt.

Die 275 eingeschlossenen Patienten wurden 1:1 in den Interventionsarm (Brigatinib; N=137) und in den Vergleichsarm (Crizotinib; N=138) randomisiert, wobei nach Vorhandensein von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) und nach vorheriger Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (ja vs. nein) stratifiziert wurde.

Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte bis zur Krankheitsprogression, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder dem Abbruch aus anderen Gründen, z.B. aufgrund von UE oder der Patientenentscheidung, erfolgen.

Im Interventionsarm konnte auch bei Krankheitsprogression die Behandlung mit Brigatinib so lange fortgesetzt werden, wie Patienten nach Einschätzung des Studienarztes einen klinischen Nutzen hatten. Patienten im Kontrollarm konnten nach Krankheitsprogression im Ermessen des Prüfarztes als Folgetherapie Brigatinib erhalten.

ALTA-1L wird in 92 Studienzentren in Nordamerika, Asien, Australien und Europa durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt 28. Juni 2019 vorgelegt, welcher der nach 149 Ereignissen für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) geplanten 2. Interimsanalyse entspricht. Der finale Datenschnitt ist nach Eintreten von 198 PFS-Ereignissen vorgesehen. Ein weiterer Datenschnitt (primäre Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben) ist nach Eintreten von ca. 150 Todesfällen vorgesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ALTA-1L als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Es zeigte sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn“, wonach sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergab. Für Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn lag kein Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der Studie ALTA-1L noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben ZNS-Metastasen eine hohe klinische Relevanz. Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln. Die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten.

Der G-BA hält es vor diesem Hintergrund und der Effektmodifikationen für sachgerecht, die Patientenpopulation bezüglich des Merkmals „mit bzw. ohne Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn“ zu unterteilen und jeweils eine separate Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen.

Für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich durch eine Behandlung mit Brigatinib eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Crizotinib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird

Für Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie ALTA-1L der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Zeit bis zum ZNS-Progress

In der Studie ALTA-1L war die Zeit bis zum ZNS-Progress als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiologischen Feststellung der Progression bereits zu Studienbeginn vorhandener und/oder seit Studienbeginn neuentwickelter Hirnmetastasen (festgestellt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) definiert.

Wie bereits beschrieben, haben Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln.

Da sich die Prognose der Patienten insbesondere durch das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen oder die Progression vorhandener Metastasen in Verbindung mit einer neuauftretenden Symptomatik signifikant verschlechtert, hat der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ für die vorliegende Patientenpopulation besondere klinische Relevanz. Dies ist auch durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation/ Radiochirurgie/Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen. Daher wird die Zeit bis zum ZNS-Progress für die hier untersuchte Patientenpopulation als patientenrelevanter Morbiditätseindpunkt betrachtet.

In der Studie ALTA-1L wurde die ZNS-Progression mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1 erhoben. Somit erfolgte die Erhebung ausschließlich durch bildgebende Verfahren und nicht zusätzlich anhand von Krankheitssymptomen. Damit ist die Operationalisierung des Endpunkts nicht unmittelbar patientenrelevant. Mit den RANO-Kriterien steht eine Option zur Erhebung des klinisch-neurologischen Status der Patienten und des Kortikosteroidverbrauchs in klinischen Studien zur Verfügung. Diese wurde in der Studie ALTA-1L nicht eingesetzt.

In den Analysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden Patienten mit einem Progress außerhalb des ZNS zensiert. Damit gingen nur solche ZNS-Progressionsereignisse in die Auswertung ein, die vor einer Progression der Erkrankung außerhalb des ZNS aufgetreten sind. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen nachgereicht, bei denen entsprechend nicht zensiert worden ist. Allerdings erfolgte eine Nachbeobachtung des ZNS-Progress gemäß Studienprotokoll nur bis zur letzten Gabe der Studienmedikation, bis zur Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie, weshalb der ZNS-Progress nicht vollständig erfasst werden konnte, unabhängig von der Auswertung. Somit konnte nur für einen selektiven Anteil der randomisierten Patienten ein möglicher ZNS-Progress auch nach Progression außerhalb des ZNS in der Auswertung berücksichtigt werden.

Zusammengefasst ist der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung nicht geeignet, um für eine Bewertung von patientenrelevanten therapeutischen Effekten hinsichtlich der ZNS-Progression herangezogen werden zu können. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie ALTA-1L mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebung erfolgte in der Studie regelmäßig (alle 4 Wochen) bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Zudem wurde die Symptomatik in ALTA-1L gemäß einer Protokolländerung mit Hilfe des lungenkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-LC13 erhoben. Jedoch begann diese Erhebung erst ca. 4 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten. Mit der Begründung, dass angesichts der niedrigen Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtpopulation ein relevanter Teil der Studienpopulation nicht in die Erhebung eingingen, legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Nutzenbewertung keine Ergebnisse für den EORTC QLQ-LC13 vor. In der IQWiG-Nutzenbewertung wurde dieses Vorgehen als nicht sachgerecht bewertet, da für die Patienten, die nach Einführung des EORTC QLQ-LC13 eingeschlossen wurden, von einer zufälligen und repräsentativen Teilpopulation auszugehen sei. Vor diesem Hintergrund wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung entsprechende Auswertungen zum EORTC QLQ-LC13 vorgelegt.

Für den EORTC QLQ-C30 legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Fatigue und Appetitverlust zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib. Für den Endpunkt Schmerzen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Jedoch zeigte sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das

Merkmal „Geschlecht“, wonach sich für Frauen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brigatinib gegenüber Crizotinib ergab, während für Männer kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für den EORTC QLQ-LC13 legte der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Für die Endpunkte Schmerzen (Arm / Schulter) und periphere Neuropathie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Aufgrund der zeitversetzten Erhebung des EORTC QLQ-LC13 wurden nur 63 Patienten im Brigatinib-Arm und 78 Patienten im Crizotinib-Arm in die Erhebung des Fragebogens eingeschlossen. Daher sind die vorliegenden Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet, da die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population für den Fragebogen bereits zu Beginn der Erfassung $\leq 70\%$ betrug. Auch wenn es unklar bleibt, inwieweit die Patienten mit fehlenden Werten repräsentativ für die Gesamtstudienpopulation sind, wird aufgrund der Effektrichtung davon ausgegangen, dass die Werte nicht systematisch fehlen. Der G-BA sieht es im vorliegenden Fall als sachgerecht an, trotz der verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der schlechten Rücklaufquoten, die Daten für die vorliegende Nutzenbewertung zu berücksichtigen, insbesondere, da es sich bei den eingeschlossenen Patienten um eine zufällige und repräsentative Teilpopulation handelt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zeigt sich sowohl für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn, als auch für Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn eine relevante Verbesserung in der Symptomatik durch positive Effekte auf einzelne Endpunkte unter einer Behandlung mit Brigatinib gegenüber einer Behandlung mit Crizotinib.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ALTA-1L die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Die Erhebung erfolgte in der Studie regelmäßig (alle 4 Wochen) bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die Zeit bis erstmaligen Verschlechterung (definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) vor.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und emotionale Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil Brigatinib gegenüber Crizotinib. Für den Endpunkte Rollenfunktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt soziale Funktion ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib. Jedoch trat für diese beiden Endpunkte eine Effektmodifikation nach dem Merkmal „Geschlecht“ auf, wonach sich für Frauen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brigatinib gegenüber Crizotinib ergab, während für Männer kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag.

Insgesamt zeigt sich durch eine Behandlung mit Brigatinib ein Vorteil bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber einer Behandlung mit Crizotinib sowohl für die Patientenpopulation a) als auch für die Patientenpopulation b).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erhebung aller Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

In ALTA-1L trat in beiden Studienarmen bei nahezu jedem Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Spezifische UE

Hinsichtlich der spezifischen UE Augenerkrankungen (SOC), peripheres Ödem (PT) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib.

Für das spezifische UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib. Jedoch lag für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ vor, wonach sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib bei Patienten ≥ 65 Jahre ergab, während sich für Patienten < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Hinsichtlich der spezifischen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Kreatinphosphokinase erhöht (PT) sowie Bluthochdruck (PT) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib.

In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Crizotinib liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ALTA-1L Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn: ja/nein“, wonach sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergab. Für Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben ZNS-Metastasen eine hohe klinische Relevanz. Patienten mit ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben im Vergleich zu anderen molekularbiologischen Entitäten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eine höhere Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf ZNS-Metastasen zu entwickeln. Die Prognose der Patienten wird durch das Auftreten von Hirnmetastasen signifikant verschlechtert, auch aufgrund der limitierten Therapiemöglichkeiten. Auf Basis der Ergebnisse der Studie ALTA-1L, insbesondere aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation beim Gesamtüberleben, erachtet

der G-BA eine Unterteilung der Patientenpopulation bezüglich des Merkmals „mit bzw. ohne Hirnmetastasen“ als sachgerecht.

a) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Crizotinib, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich eine relevante Verbesserung in der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13) durch positive Effekte auf einzelne Endpunkte unter Brigatinib gegenüber Crizotinib. Diese zeigen sich bei den patientenberichteten Symptomen Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Fatigue und Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) sowie bei Schmerzen (Arm / Schulter) und periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenfalls positive Effekte der Behandlung mit Brigatinib, welche für die patientenberichteten Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und soziale Funktion beobachtet wurden. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Brigatinib in der Behandlung von Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Crizotinib fest.

b) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Crizotinib. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht, finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

In der Kategorie Morbidität ergibt sich eine relevante Verbesserung in der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13) durch positive Effekte auf einzelne Endpunkte unter Brigatinib gegenüber Crizotinib. Diese zeigen sich bei den patientenberichteten Symptomen Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Fatigue und Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) sowie bei Schmerzen (Arm / Schulter) und periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenfalls positive Effekte der Behandlung mit Brigatinib, welche für die patientenberichteten Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und soziale Funktion beobachtet wurden. In der

Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Vorteil von Brigatinib gegenüber Crizotinib.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA für Brigatinib in der Behandlung von Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, einen geringen Zusatznutzen gegenüber Crizotinib fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

a) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ebenfalls als niedrig eingestuft. Aufgrund des breiten 95 %-Konfidenzintervalls für den Effektschätzer zum Hazard Ratio für die entsprechende Subgruppe ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der Präzision der Effektschätzung.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 sowie zum EORTC QLQ-LC13 von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies begründet sich zum einen in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und zum anderen in den im Studienverlauf stark sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufquoten der Fragebögen. Für den EORTC QLQ-LC13 liegen zudem nur die Auswertungen von einer Teilpopulation vor, da mit der Erhebung des Fragebogens erst ca. 4 Monate nach Einschluss des ersten Patienten begonnen wurde und zu diesem Zeitpunkt bereits 134 der insgesamt 275 Patienten randomisiert waren.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen trägt bei den nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren Endpunkten das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei.

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

b) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden:

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ebenfalls als niedrig eingestuft. Für die Beurteilung der Aussagesicherheit wird auch berücksichtigt, dass für die Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn beim

Gesamtüberleben eine deutliche Effektrichtungsumkehr vorliegt (bei fehlender statistischer Signifikanz der Effektschätzung).

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 sowie zum EORTC QLQ-LC13 von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies begründet sich zum einen in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und zum anderen in den im Studienverlauf stark sinkenden und zwischen den Studienarmen differenziellen Rücklaufquoten der Fragebögen. Für den EORTC QLQ-LC13 liegen zudem nur die Auswertungen von einer Teilpopulation vor, da mit der Erhebung des Fragebogens erst ca. 4 Monate nach Einschluss des ersten Patienten begonnen wurde und zu diesem Zeitpunkt bereits 134 der insgesamt 275 Patienten randomisiert waren.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen trägt bei den nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren Endpunkten das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei.

In der Gesamtbetrachtung wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Brigatinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Crizotinib oder Alectinib

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ALTA-1L vor, in der Brigatinib mit Crizotinib verglichen wird. In ALTA-1L wurden Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, welche bisher maximal eine systemische Vortherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium jedoch noch keine Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor erhalten hatten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Hirnmetastasen zu Studienbeginn: ja/nein“, wonach sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brigatinib im Vergleich zu Crizotinib für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ergab. Für Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Auf Basis dieser Effektmodifikation sowie der hohen klinischen Relevanz von ZNS-Metastasen im vorliegenden Anwendungsgebiet erachtet der G-BA eine Unterteilung der Patientenpopulation bezüglich des Merkmals „mit bzw. ohne Hirnmetastasen“ als sachgerecht. Es ergeben sich folgende Patientenpopulationen:

- a) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden
- b) Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne Hirnmetastasen, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden

Patientenpopulation a)

In der Kategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brigatinib, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Ebenso zeigen sich für einige patientenberichtete Morbidität- und Lebensqualitätsendpunkte deutliche Vorteile für Brigatinib gegenüber Crizotinib.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine Vor- oder Nachteile für Brigatinib vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Brigatinib als Monotherapie gegenüber Crizotinib einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Angesichts des offenen Studiendesigns, der bestehenden Unsicherheiten beim Endpunkt Gesamtüberleben bezüglich des breiten 95 %-Konfidenzintervalls für den Effektschätzer zum Hazard Ratio sowie unter Berücksichtigung weiterer Unsicherheiten kann bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Patientenpopulation b)

In der Kategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brigatinib.

In mehreren patientenberichteten Morbidität- und Lebensqualitätsendpunkte zeigen sich deutliche Vorteile für Brigatinib gegenüber Crizotinib.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine Vor- oder Nachteile für Brigatinib vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Brigatinib als Monotherapie gegenüber Crizotinib einen geringen Zusatznutzen fest.

Angesichts des offenen Studiendesigns sowie weiterer Unsicherheiten kann bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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).

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zu ermöglichen (Ramucirumab, Beschluss vom 20. August 2020; Atezolizumab (Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin), Beschluss vom 2. April 2020; Atezolizumab (Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin), Beschluss vom 2. April 2020; und weitere) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

Für die Anzahl der Patienten in Deutschland mit Lungenkarzinom wird nur die Inzidenz für das Jahr 2020 als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt. Diese Patientenpopulation wird durch weitere Rechenschritte wie folgt auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Inzidenz des Lungenkarzinoms: 62 380 Patienten für das Jahr 2020.²

² Beschluss zu Ramucirumab (NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20.08.2020; Quellenangaben in Dossierbewertung des IQWiG (A20-13; Ramucirumab (NSCLC, Kombination mit Erlotinib) vom 13.05.2020.

2. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 80,3 bis 82 %.³
3. Davon befinden sich 61,6 bis 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV.⁴
4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt.³
5. Der Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren liegt bei 2,0 bis 3,9 %.⁵
6. Der Anteil der GKV-versicherten Patienten beträgt derzeit 87,5 %.

Hieraus ergibt sich rechnerisch für die Unter- und Obergrenze eine Anzahl von 415 bis 906 Patienten.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage ist sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der angegebenen Patientenzahlen möglich.

Im Hinblick auf eine Unterteilung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Patienten mit Hirnmetastasen und Patienten ohne Hirnmetastasen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Angaben gemacht.

Gemäß den Angaben im Dossier weisen bei Diagnosestellung bereits zwischen 15% und 35% der Patienten eine Hirnmetastasierung auf, im Laufe der Erkrankung kann dieser Anteil auf bis zu 70% ansteigen. In der vorgelegten Studie lag der Anteil bei 30%.

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: 28. Juli 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brigatinib soll 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.

³ Beschluss zu Ramucirumab (NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20.08.2020; Quellenangaben in Dossierbewertung des IQWiG (A16-11; Ramucirumab (Lungenkarzinom)) vom 30.05.2016.

⁴ Beschluss zu Lorlatinib vom 22.11.2019; Quellenangaben in Dossierbewertung des IQWiG (A16-11; Ramucirumab (Lungenkarzinom)) vom 30.05.2016.

⁵ Beschluss zu Atezolizumab (NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) vom 02.04.2020; Quellenangaben in Dossierbewertung des IQWiG (A15-59; Crizotinib) vom 30.03.2016.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2020).

Gemäß Fachinformation von Brigatinib (Stand: 04/ 2020) liegt die Dosierung in der 1. Woche bei 1 x täglich 90 mg, ab der 2. Woche bei 1 x täglich 180 mg.

Laut Fachinformation von Crizotinib (Stand: 10/ 2019) liegt die Dosierung bei 500 mg/ Tag verteilt auf 2 Dosen von jeweils 250 mg.

Alectinib wird gemäß Fachinformation (Stand: 04/ 2020) mit einer maximalen Tageshöchstdosis von 1200 mg verabreicht – verteilt auf 2 Gaben von jeweils 4 Kapseln mit je 150 mg.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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				
Patientenpopulation a) und b)				
Crizotinib	Kontinuierlich, 2 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 mg – 1 x 180 mg	365	7 x 90 mg + 358 x 180 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Crizotinib	250 mg	500 mg	2 x 250 mg	365	730 x 250 mg
Alectinib	600 mg	1200 mg	8 x 150 mg	365	2920 x 150 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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 Starterpack.90 mg+ 180	28 FTA	5321,26 €	1,77 €	308,48 €	5.011,01 €
Brigatinib 180 mg	28 FTA	5321,26 €	1,77 €	308,48 €	5.011,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Crizotinib 250 mg	60 HKP	5289,16 €	1,77 €	Nicht zutreffend	5.287,39 €
Alectinib 150 mg	224 HKP	5825,96 €	1,77 €	338,05 €	5.486,14 €

FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020

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.

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 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. April 2020 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 29. April 2020 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 30. Juli 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. August 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2020 statt.

Mit Schreiben vom 8. September 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. September 2020 übermittelt.

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 6. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. September 2020 29. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken