

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brigatinib (Alunbrig[®])

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Strukturformeln der im Anwendungsgebiet zugelassenen ALK-Inhibitoren	7
Abbildung 1-2: ALK-Inhibition durch Brigatinib, Ceritinib und Alectinib.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
Am-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFG	Aspartat-Phenylalanin-Glycin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda GmbH
Anschrift:	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Michael Bender
Position:	Leiter Market Access & Public Affairs
Adresse:	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Jägerstraße 27 10117 Berlin
Telefon:	030/2062 77271
Fax:	030/2062 779270
E-Mail:	michael.bender@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Pharma A/S
Anschrift:	Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brigatinib
Handelsname:	Alunbrig®
ATC-Code:	L01XE43

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Brigatinib ist ein potenter Inhibitor der anaplastischen-Lymphomkinase (ALK). Er wird zur Behandlung von Crizotinib-vorbehandelten NSCLC-Patienten eingesetzt, die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und eine Translokation des ALK-Gens aufweisen. Die Translokation führt zur Bildung eines ALK-Fusionsproteins, das über die Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege das Tumorwachstum induziert. Der Wirkmechanismus von Brigatinib besteht in einer spezifischen Hemmung der ALK-Tyrosinkinase, durch die das Tumorwachstum gezielt unterbunden wird.

Mit Ceritinib und Alectinib stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits zwei ALK-Inhibitoren zur Verfügung, die das Enzym ebenfalls spezifisch hemmen. Brigatinib weist gegenüber diesen Tyrosinkinase-Inhibitoren einige Besonderheiten in der Molekülstruktur auf (Abbildung 1-1).

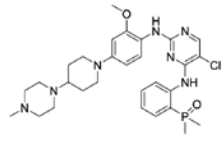
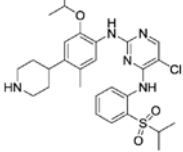
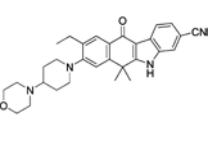
ALK-Inhibitor	Brigatinib	Ceritinib	Alectinib
Chemische Grundstruktur			

Abbildung 1-1: Strukturformeln der im Anwendungsgebiet zugelassenen ALK-Inhibitoren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Brigatinib hat ein flexibles Bisanilinopyrimidin-Grundgerüst, das die ATP-Bindetasche der ALK besetzt und eine Dimethylphosphinoxid-Gruppe, die mit der kleinen Prä-DFG-Tasche interagiert. Zudem weist es am C2-Atom des Anilinrings eine relativ kleine Methoxygruppe auf. Diese Struktureigenschaften verleihen Brigatinib eine höhere strukturelle Flexibilität und somit eine Kompatibilität mit bestimmten Resistenzmutationen wie der G1202R- und L1198F-Mutation, die bei Ceritinib und Alectinib zu einem Wirkverlust führen (Abbildung 1-2).

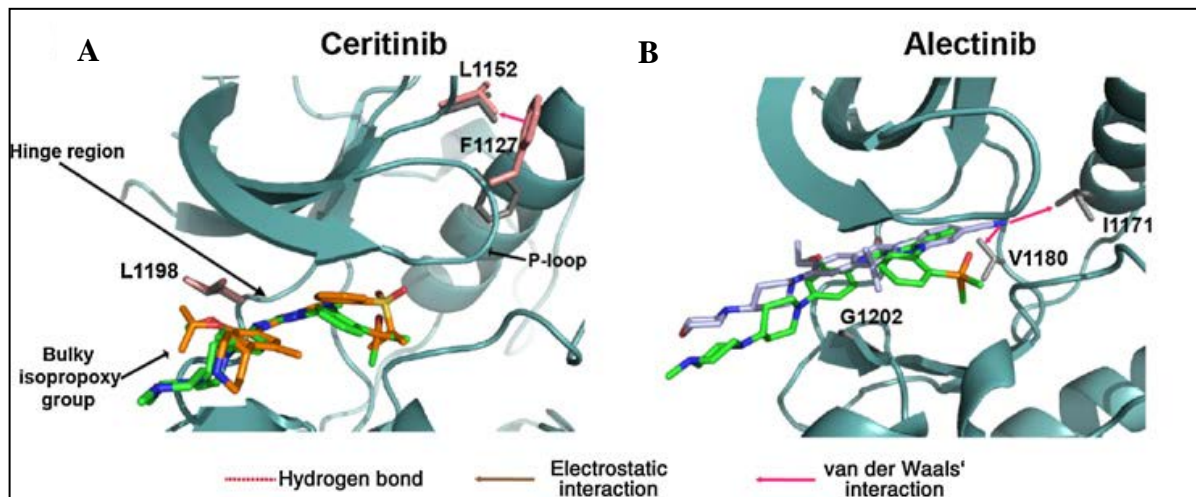


Abbildung 1-2: ALK-Inhibition durch Brigatinib, Ceritinib und Alectinib.

Kristallstrukturen von Brigatinib (grün) und Ceritinib (orange) (A) bzw. von Brigatinib (grün) und Alectinib (violett) (B) in der Bindetasche der ALK.

Brigatinib zeigte in präklinischen Untersuchungen unter den im Anwendungsgebiet zugelassenen ALK-Inhibitoren die höchste Potenz und das breiteste Wirkspektrum in Bezug auf sekundäre Resistenzmutationen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Alunbrig [®] ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	22. November 2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	ALK-positives, fortgeschrittenes, NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	Ceritinib

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für die Nutzenbewertung von Brigatinib haben aufgrund des schnellen Fortschritts im ALK-positiven NSCLC zwei Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-Nutzen V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden. Das zweite und relevante Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-085) fand am 12.07.2018 statt und adressierte die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Auf Grundlage dieser Neubewertung bestimmte der G-BA für das Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“ Ceritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Takeda GmbH folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Im vorliegenden Dossier werden somit Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine RCT mit Brigatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib vor. Daher wird im vorliegenden Dossier der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz abgeleitet. Diese besteht grundsätzlich im Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) und im Einzelfall im historischen indirekten Vergleich. Für die indirekten Vergleiche wurden der Behandlungsarm B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA („Brigatinib-Arm“) und der Interventionsarm der randomisierten kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) herangezogen.

Der MAIC zwischen Brigatinib und Ceritinib zeigte hinsichtlich des OS einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib (HR [95% KI]: 0,40 [0,22; 0,75]). Das Risiko zu versterben war mit Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib folglich um 60 % verringert.

Das BIRC-beurteilte PFS war mit Brigatinib im MAIC statistisch signifikant gegenüber Ceritinib verbessert (HR [95% KI]: 0,19 [0,11; 0,34]). Brigatinib reduzierte das Risiko, eine Progression zu erleiden oder zu versterben, um 81 %.

Die BIRC-beurteilte ORR bestätigt die Überlegenheit von Brigatinib vs. Ceritinib und zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib (OR [95 %-KI]: 2,56 [1,06; 6,18]). Dieses spiegelte sich auch in der deutlich höheren objektiven intrakraniellen Ansprechrate (OIRR) wider, wie der historische Vergleich ergab (OR [95 %-KI]: 5,04 [1,11; 22,97]).

Der MAIC zeigte hinsichtlich der Symptome Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib. Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlusts betrug das Hazard Ratio 0,37 (95 %-KI: [0,20; 0,69]), für Diarrhoe 0,50 (95 %-KI: [0,31; 0,80]) und für Übelkeit und Erbrechen 0,57 (95 % [0,38; 0,85]).

In Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand/die Lebensqualität zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib statistisch signifikant überlegen (OR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,89]). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitszustands/der Lebensqualität war mit Brigatinib gegenüber Ceritinib um mehr als 15 Monate verlängert (18,4 Monate [12,2; NE] vs. 3,0 Monate [1,5; 11,0]).

Insgesamt wies Brigatinib im MAIC ein besseres Sicherheitsprofil als Ceritinib auf. Das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3 oder 4) war unter Brigatinib im Vergleich zur Behandlung mit Ceritinib um mehr als 50 % verringert (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,30; 0,79]). Numerische Vorteile zeigten sich bei schwerwiegenden UE (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,37; 1,55] und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,07; 1,47]).

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten des indirekten Vergleichs zeigen, führt die Behandlung mit Brigatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib zu einer/einem:

- signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens,
- signifikanten Senkung des Progressionsrisikos,
- signifikanten Verbesserung der Objektiven Ansprechrates,
- signifikanten Verbesserung der Objektiven intrakraniellen Ansprechrates,
- signifikanten Verbesserung der Symptomatik (Appetitverlust, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen)
- signifikant längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität
- besseren Verträglichkeit

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	ALK-positives, fortgeschrittenes, NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib

Endpunkt	Brigatinib vs. Ceritinib Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<u>Erhebliche Verbesserung</u> HR: 0,40 [0,22; 0,75] Median (Monate): 27,73 vs. 18,1	Nicht quantifizierbar
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben gemäß BIRC	<u>Erhebliche Verbesserung</u> HR: 0,19 [0,11; 0,34] Median (Monate): 21,13 vs. 5,4	Nicht quantifizierbar
Objektive Ansprechrate gemäß BIRC	<u>Geringe Verbesserung</u> OR: 2,56 [1,06; 6,18]	Nicht quantifizierbar
Objektive intrakranielle Ansprechrate	<u>Geringe Verbesserung</u> OR: 5,04 [1,11; 22,97]	Nicht quantifizierbar
Symptomatik		
Appetitverlust	<u>Beträchtliche Verbesserung</u> HR: 0,37 [0,20; 0,69] Median (Monate): 19,32 vs. 1,5	Nicht quantifizierbar
Diarrhoe	<u>Geringe Verbesserung</u> HR: 0,50 [0,31; 0,80] Median (Monate): 3,84 vs. 0,9	Nicht quantifizierbar
Übelkeit und Erbrechen	<u>Geringe Verbesserung</u> HR: 0,57 [0,38; 0,85] Median (Monate): 2,17 vs. 0,9	Nicht quantifizierbar
Schmerzen	<u>Kein Unterschied</u> OR: 1,25 [0,73; 2,15] Median (Monate): 5,7 vs. 2,8	Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	<u>Kein Unterschied</u> OR: 0,80 [0,46; 1,38]	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Median (Monate): 7,4 vs. 1,5	
Dyspnoe	<u>Kein Unterschied</u> OR: 0,87 [0,50; 1,51] Median (Monate): NE vs. 11,0	Zusatznutzen nicht belegt
Schlafstörungen	<u>Kein Unterschied</u> OR: 1,68 [0,98; 2,87] Median (Monate): 7,4 vs. 7,2	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	<u>Kein Unterschied</u> OR: 1,83 [1,06; 3,16] Median (Monate): 9,3 vs. NE	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtbewertung Symptomatik		Nicht quantifizierbar
Gesamtbewertung Morbidität		Nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Soziale Funktion	<u>Kein Unterschied</u> HR: 0,68 [0,35; 1,34] Median (Monate): 5,7 vs. 2,8	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	<u>Kein Unterschied</u> HR: 1,09 [0,60; 1,98] Median (Monate): 6,6 vs. 9,9	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	<u>Kein Unterschied</u> HR: 1,08 [0,62; 1,89] Median (Monate): 2,9 vs. 5,6	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	<u>Beträchtliche Verbesserung</u> OR: 0,52 [0,30; 0,89] Median (Monate): 18,4 vs. 3,0	Nicht quantifizierbar
Emotionale Funktion	<u>Kein Unterschied</u> OR: 1,63 [0,93; 2,85] Median (Monate): 14,8 vs. NE	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	<u>Kein Unterschied</u> OR: 1,27 [0,74; 2,17] Median (Monate): 6,4 vs. 4,4	Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtbewertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Nicht quantifizierbar
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	<u>Kein Unterschied</u> OR: Nicht berechenbar Median (Monate): 0,07 vs. 0,1	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	<u>Beträchtliche Verbesserung</u> HR: 0,49 [0,30; 0,79] Median (Monate): 13,08 vs. 2,1	Nicht quantifizierbar
Schwerwiegende unerwünschte	<u>Kein Unterschied</u>	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse	HR: 0,76 [0,37; 1,55] Median (Monate): 21,98 vs. 11,9	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Kein Unterschied HR: 0,32 [0,07; 1,47] Median (Monate): NE vs. NE	Zusatznutzen nicht belegt.
Gesamtbewertung Sicherheit		Nicht quantifizierbar
Gesamtbewertung		Nicht quantifizierbar
BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio		

Mortalität

Im MAIC zum OS zeigte sich Brigatinib gegenüber Ceritinib statistisch signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,22; 0,75]). Brigatinib reduzierte das Risiko zu versterben um 60 % (medianes OS mit Brigatinib: 27,73 Monate vs. 18,1 Monate mit Ceritinib). Brigatinib-Patienten lebten im Median somit > 9 Monate länger als Patienten mit Ceritinib. Die Effekte entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen erheblichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen. Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Ceritinib für die Endpunkt-Kategorie Mortalität mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar bewertet.

Morbidität

Brigatinib führte zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch ein nahezu 4-fach verlängertes BIRC-beurteiltes PFS im Vergleich zu Ceritinib [21,13 vs. 5,4 Monate; HR [95 %-KI]: 0,19 [0,11; 0,34]]. Daraus folgt, dass die Wahrscheinlichkeit, eine Progression zu erleiden bzw. zu versterben, für Patienten unter Brigatinib gegenüber Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, um 81 % verringert war. Die Effekte würden einen erheblichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen. Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Die hohe Wirksamkeit von Brigatinib spiegelte sich auch in einer gegenüber Ceritinib deutlich höheren BIRC-beurteilten ORR (OR [95 %-KI]: 2,56 [1,06; 6,18]) sowie BIRC-beurteilten OIRR (OR [95 %-KI]: 5,04 [1,11; 22,97]) wider. Diese Effekte entsprechen einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV und würden jeweils einen geringen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen. Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten

Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt ORR und OIRR mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Der MAIC zwischen Brigatinib und Ceritinib ergab zudem für die Symptome Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen ausnahmslos einen signifikanten Vorteil zugunsten von Brigatinib. Die entsprechenden Hazard Ratios betragen 0,37 (95 %-KI: [0,20; 0,69]), 0,50 (95 %-KI: [0,31; 0,80]) bzw. 0,57 (95 %-KI: [0,38; 0,85]). Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 lässt sich daraus für Brigatinib gegenüber Ceritinib bezüglich des Symptoms Appetitverlust ein beträchtlicher Zusatznutzen bzw. für Diarrhoe und Übelkeit und Erbrechen ein geringer Zusatznutzen ableiten. Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für die Symptome Appetitverlust, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen sowie für die Symptomatik insgesamt mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Die vorgelegten Effekte zu den Morbiditätsendpunkten entsprechen einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen. Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für die Morbiditätsendpunkte insgesamt mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität zeigte sich Brigatinib der Behandlung mit Ceritinib im historischen Vergleich statistisch signifikant überlegen (OR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,89]). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität war mit Brigatinib gegenüber Ceritinib um mehr als 15 Monate verlängert (18,4 Monate [12,2; NE] vs. 3,0 Monate [1,5; 11,0]).

Die Effekte entsprechen einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und würden deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen (4). Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität und den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Sicherheit

Brigatinib zeigte im MAIC insgesamt ein besseres Sicherheitsprofil als Ceritinib. Das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3 oder 4) war unter Brigatinib im Vergleich zur Behandlung mit Ceritinib um mehr als 50 % verringert (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,30; 0,79]). Der MAIC ergab zudem hinsichtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerwiegender unerwünschter Ereignisses und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, numerische Vorteile zugunsten von Brigatinib.

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 5.0 entsprechen die Effekte zu schweren unerwünschten Ereignissen einem beträchtlichen Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Ceritinib. Für die anderen untersuchten Sicherheitsendpunkte gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials des indirekten Vergleichs wird der **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Ceritinib für den Endpunkt Sicherheit insgesamt mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

Schlussfolgerungen

Der Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib ergibt sich aus einer erheblichen und klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens, der signifikanten Senkung des Progressionsrisikos, der signifikanten Verbesserung der objektiven Ansprechrates und objektiven intrakraniellen Ansprechrates, der signifikanten Verbesserung der Symptomatik (Appetitverlust, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen) und dem signifikant längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität. Brigatinib wies gegenüber Ceritinib zudem ein besseres Sicherheitsprofil auf. Dies zeigte sich unter anderem in einem signifikant verringerten zeitadjustierten Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses.

Insbesondere die Effekte zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (AM-NutzenV). Im Vergleich zu Ceritinib konnte das Gesamtüberleben mit Brigatinib um mehr als 9 Monate (27,7 vs. 18,1 Monate) und das progressionsfreie Überleben um mehr als das 4-Fache (21,1 vs. 5,4 Monate) verlängert werden. Das Risiko zu versterben war unter der Behandlung mit Brigatinib im Vergleich zu Ceritinib um 60 % und das Risiko eines PFS-Ereignisses um 81 % verringert.

Die positiven Behandlungseffekte von Brigatinib würden insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen (gemäß den aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG) rechtfertigen. Obwohl die Literatur bestätigt, dass der MAIC dem indirekten Vergleich nach Bucher zumindest ebenbürtig und insbesondere beim Vorliegen von Effektmodifikatoren überlegen ist, ergibt sich unter Würdigung des hohen Verzerrungspotentials indirekter Vergleiche in der Gesamtabwägung für Brigatinib gemäß AM-NutzenV für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), ALK-positiven, Crizotinib-vorbehandelten NSCLC. Das NSCLC stellt mit einem Anteil von 80,3 – 82% die häufigste Form von Lungenkrebs dar. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Translokation im ALK-Gen tritt bei schätzungsweise 2 - 7 % der NSCLC-Patienten und einer weltweiten vermuteten Inzidenz von etwa 40.000 Fällen pro Jahr auf.

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines ALK-positiven NSCLC sind nicht bekannt, jedoch weisen ALK-positive NSCLC-Patienten typische Eigenschaften auf. Die ALK-Translokation betrifft im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten eher Nicht- oder Leichtraucher, jüngere Patienten und Frauen. Beim ALK-positiven NSCLC handelt es sich darüber hinaus typischerweise um ein Adenokarzinom.

Die Prognose von Lungenkrebspatienten ist schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern und ist eng an das Krankheitsstadium bei Erstdiagnose gekoppelt. In 65 % der Fälle liegt zu Diagnosestellung eine fortgeschrittene Erkrankung vor, die in der Regel keine kurative Behandlung mehr erlaubt und mit einer äußerst ungünstigen Prognose verbunden ist. Ein bedeutender Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor sind Hirnmetastasen, die im Laufe der Erkrankung bei bis zu 70 % der Patienten der Zielpopulation auftreten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Ogleich für die Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten nach Crizotinib-Vorbehandlung mittlerweile zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen, handelt es sich nach wie vor um eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose und geringer Überlebenszeit für vergleichsweise junge Patienten. So erleiden die meisten Patienten nach anfänglichem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ansprechen innerhalb kurzer Zeit einen Progress, der auf sekundäre Resistenzmutationen, Bypass-Mechanismen oder eine fehlende intrakranielle Wirksamkeit zurückzuführen ist.

Es besteht daher ein großer Bedarf an wirksamen und sicheren Therapien, welche das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern und die verbleibende Lebensspanne verlängern können. Weiterhin stellen die Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität sowie die Verträglichkeit der Therapie wichtige Behandlungsziele dar.

Mit Brigatinib steht für Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positiven, Crizotinib-vorbehandelten NSCLC ein neuer, hochselektiver ALK-Inhibitor zur Verfügung. Brigatinib ist sowohl systemisch als auch zerebral hoch wirksam und ermöglicht Patienten im Anwendungsgebiet ein bisher unerreichtes verlängertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Zudem erreichen Patienten unter Brigatinib eine lang anhaltende Kontrolle der Krankheitssymptomatik und den deutlich längeren Erhalt der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	ALK-positives, fortgeschrittenes, NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	143 – 918
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	ALK-positives, fortgeschrittenes, NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden	Nicht quantifizierbar	143 – 918
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	ALK-positives, fortgeschrittenes, NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	89.789,40 ^b	47.678.171,40 ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Arzneimittelkosten inklusive der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen c: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: 531 Patienten (Mittelwert, Spannweite 143 – 918 Patienten); GKV Gesamtkosten Untergrenze 143 Patienten: 12.839.884,20 € GKV Gesamtkosten Obergrenze 918 Patienten: 82.426.669,20 €			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
47.678.171,40

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	ALK-positives, fortgeschrittenes, NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	89.789,40	47.678.171,40
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
47.678.171,40

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	ALK-positives, fortgeschrittenes, NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	67.041,79 ^b	35.599.190,49 ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Arzneimittelkosten inklusive der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: 531 Patienten (Mittelwert, Spannweite 143 – 918 Patienten);</p> <p>GKV Gesamtkosten Untergrenze 143 Patienten: 9.586.975,97 €</p> <p>GKV Gesamtkosten Obergrenze 918 Patienten: 61.544.363,22 €</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

Wechselwirkungen: CYP3A -, CYP2C8-, P-gp- und BCRP-Hemmer können die Brigatinib-Plasmakonzentration erhöhen. Auch Grapefruit oder Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Brigatinib erhöhen und sollte vermieden werden. CYP3A-Induktoren können die Brigatinib-Plasmakonzentration verringern. Die Plasmakonzentration

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von CYP3A- und Transportersubstraten kann durch Brigatinib verändert werden. Genauere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

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