

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brigatinib (Alunbrig[®])

Takeda GmbH

Modul 3 A

*Alunbrig[®] als Monotherapie bei erwachsenen
Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen,
NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Beschreibung der TNM Stadien nach dem IASLC Lung Cancer Staging Project.....	18
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC 8	19
Tabelle 3-3: Symptome des Lungenkarzinoms	20
Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10-C33-34 für die Jahre 2012-2014.....	29
Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland	29
Tabelle 3-6: Krankheitsstadium von Lungenkrebspatienten in Deutschland bei Diagnose, gemäß UICC-6	32
Tabelle 3-7: Lungenkarzinom - Übersicht zur Mortalität in Deutschland	32
Tabelle 3-8: Absolute Überlebensrate nach Geschlecht für den Zeitraum 2013 bis 2014.....	34
Tabelle 3-9: Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland	35
Tabelle 3-10: Inzidenzschätzungen für das Lungenkarzinom 2011-2024	38
Tabelle 3-11: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes 2018-2024	39
Tabelle 3-12: Geschätzte 5-Jahresprävalenzen des Lungenkarzinoms in Deutschland 2019-2024.....	40
Tabelle 3-13: Schätzung der Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2019-2024.....	41
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-20: Brigatinib 90 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	58
Tabelle 3-21: Brigatinib 180 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	58
Tabelle 3-22: Ceritinib 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform	59
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	64
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	68
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisreduktions-Stufen für Alunbrig	76
Tabelle 3-28: Bei Alunbrig empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen	77
Tabelle 3-29: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 5.0 nach Table V.3 Summary Table of Risk Minimization Measures)	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Häufigkeit onkogener Treibermutationen bei NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom	13
Abbildung 3-2: EML4-ALK-Translokation und Aktivierung von Signaltransduktionswegen.....	14
Abbildung 3-3: Inhibition der Anaplastischen Lymphomkinase durch Brigatinib.....	15
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34) in Deutschland, Skandinavien und den USA (SEER 9-Register), nach Geschlecht, 1970 bis 2013.	30
Abbildung 3-5: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2013 – 2014 je 100.000	31
Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Sterberaten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34) in Deutschland, Skandinavien und den USA (SEER 9-Register), nach Geschlecht, 1970 bis bis 2014.	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-Klassifikation
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase
CPK	Kreatinphosphokinase
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
EOPE	Early Onset Pulmonary Events
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluorescence in situ Hybridization
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IU	International Unit

KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDH	Lactatdehydrogenase
MATE1	Multidrug- und Toxin-Extrusionsprotein 1
MET	Mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NGS	Next Generation Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non small cell lung cancer)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	c-Ros Onkogen 1 (c-ros oncogene 1)
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SGB	Sozialgesetzbuch
SRS	Stereotaktische Strahlentherapie
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Obergrenze des Normalwerts
WBRT	Ganzhirnbestrahlung
WiDO	Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Brigatinib (Alunbrig[®]) ist seit dem 22.11.2018 für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen: „Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden“ (1).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Ceritinib die zweckmäßige Vergleichstherapie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für die Nutzenbewertung von Brigatinib haben aufgrund des schnellen Fortschritts im Anwendungsgebiet des ALK-positiven NSCLC zwei Beratungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 8 AM-Nutzen V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (2, 3). Das zweite 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 Neuerung bestimmte der G-BA für das Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, Ceritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (3).

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen

Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben aus Abschnitt 3.1.2 beruhen auf den beiden Niederschriften zur Beratungsanfrage beim G-BA.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten. Stand: Dezember 2018. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 23.10.2017 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-188. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12.07.2018 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-085. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Im Jahr 2014 erkrankten etwa 19.300 Frauen und 34.500 Männer an Lungenkrebs, 15.524 Frauen und 29.560 Männer verstarben daran. Damit ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache bei Männern (mit einem Anteil von 24,4 %) und die zweithäufigste bei Frauen (15,3 %). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern und ist eng an das Krankheitsstadium bei Erstdiagnose gekoppelt (1). In 65 % der Fälle liegt zu Diagnosestellung eine fortgeschrittene Erkrankung vor, die in der Regel keine kurative Behandlung mehr erlaubt und mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist (2, 3).

Klassifikation

Lungenkarzinome werden nach histologischen und molekularpathologischen Parametern in verschiedene Subgruppen unterteilt. Diese Unterteilung ist von besonderer klinischer Bedeutung, da die Subtypen unterschiedlich behandelt werden.

Histologische Klassifikation

Beim Lungenkrebs werden zwei histologische Hauptformen unterschieden: das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (non small cell lung cancer; NSCLC), das mit einem Anteil von etwa 85 % die häufigste Form von Lungenkrebs darstellt, und das kleinzellige Lungenkarzinom (small cell lung cancer; SCLC), das für circa 15 % der Fälle verantwortlich ist (4). Das NSCLC wird wiederum in verschiedene Subtypen unterteilt, von denen das Adenokarzinom mit einem Anteil von ca. 40 % und das Plattenepithelkarzinom (25 - 30 %) am häufigsten vorkommen. Zu den weiteren NSCLC-Unterformen zählen verschiedene neuroendokrine Tumore, darunter das großzellige Karzinom (10 - 15 %), das großzellige neuroendokrine Karzinom, das adenosquamöse Karzinom, das sarkomatoide Karzinom und karzinoide Tumore (5, 6).

Molekularpathologische Klassifikation

In den vergangenen Jahren hat die molekulare Charakterisierung von Lungentumoren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mittlerweile wurden zahlreiche Mutationen entdeckt, die eine zentrale Rolle in der Onkogenese des Lungenkarzinoms spielen und daher als Treibermutationen bezeichnet werden (7, 8). Wird im Rahmen der molekularen Diagnostik eine Treibermutation festgestellt, können einige Tumore zielgerichtet therapiert werden. Treibermutationen finden sich in bis zu 60 % der Adenokarzinome und in 50 - 80 % der Plattenepithelkarzinome (9, 10).

Die häufigsten genetischen Aberrationen bei NSCLC-Patienten mit einem Adenokarzinom sind Mutationen im Kirsten Rat Sarcoma-Gen, auch als KRAS-Gen bezeichnet, bzw. im Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Gen mit einem Anteil von etwa 30 % bzw. 15 % (Abbildung 3-1). Weitere und deutlich seltener auftretende Mutationen betreffen u.a. das Mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor (MET)-Gen, ROS proto-oncogene 1 (ROS1)-Gen, das Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B-Tyrosinkinase (BRAF)-Gen und das Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-Gen. Für die genannten molekularen Veränderungen gibt es bereits zielgerichtete Medikamente bzw. Substanzen, die sich in der klinischen Entwicklung befinden (11-16). Zu den Treibermutationen beim NSCLC zählt auch die ALK-Translokation, die im folgenden Abschnitt beschrieben ist.

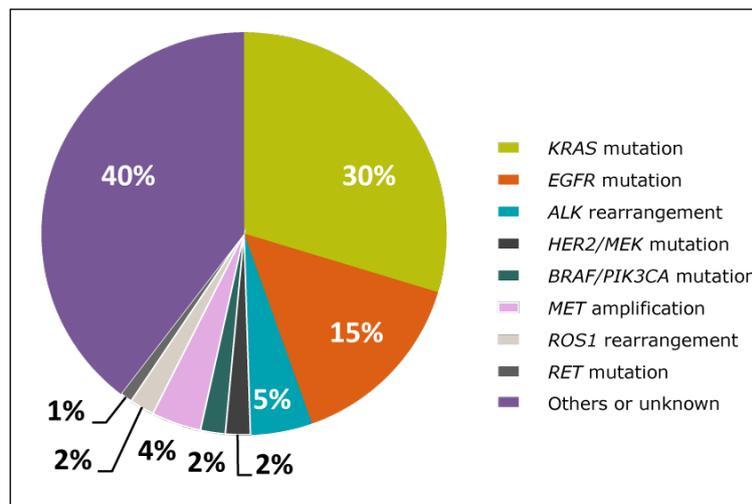


Abbildung 3-1: Häufigkeit onkogener Treibermutationen bei NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom

Ref.: modifiziert nach Chan et al. (17)

ALK-Translokation

Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Mutation ist die Translokation im ALK-Gen, die bei schätzungsweise 2 - 7 % der NSCLC-Patienten (18-20) und einer weltweiten vermuteten Inzidenz von etwa 40.000 Fällen pro Jahr auftritt (19, 21). Erstmalig wurden

ALK-Translokationen 1997 beim anaplastischen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom entdeckt (22).

Die häufigste Mutationsform beim NSCLC ist die EML4-ALK-Translokation. Hierbei handelt es sich um eine Umlagerung des ALK-Gens auf Chromosom 2 unter Beteiligung des „echinoderm microtubule-associated protein-like 4“ (EML4)-Gens, die zur Bildung eines EML4-ALK-Fusionsgens führt. In der Folge kommt es zu einer dauerhaften Expression des entsprechenden EML4-ALK-Fusionsproteins, das über eine Aktivierung der nachfolgenden Signaltransduktionswege PI3K-AKT-mTOR, JAK-STAT RAS-RAF-MEK-ERK zur Zellproliferation und Hemmung der Apoptose führt und somit eine Stimulation des Tumorwachstums bewirkt (Abbildung 3-2).

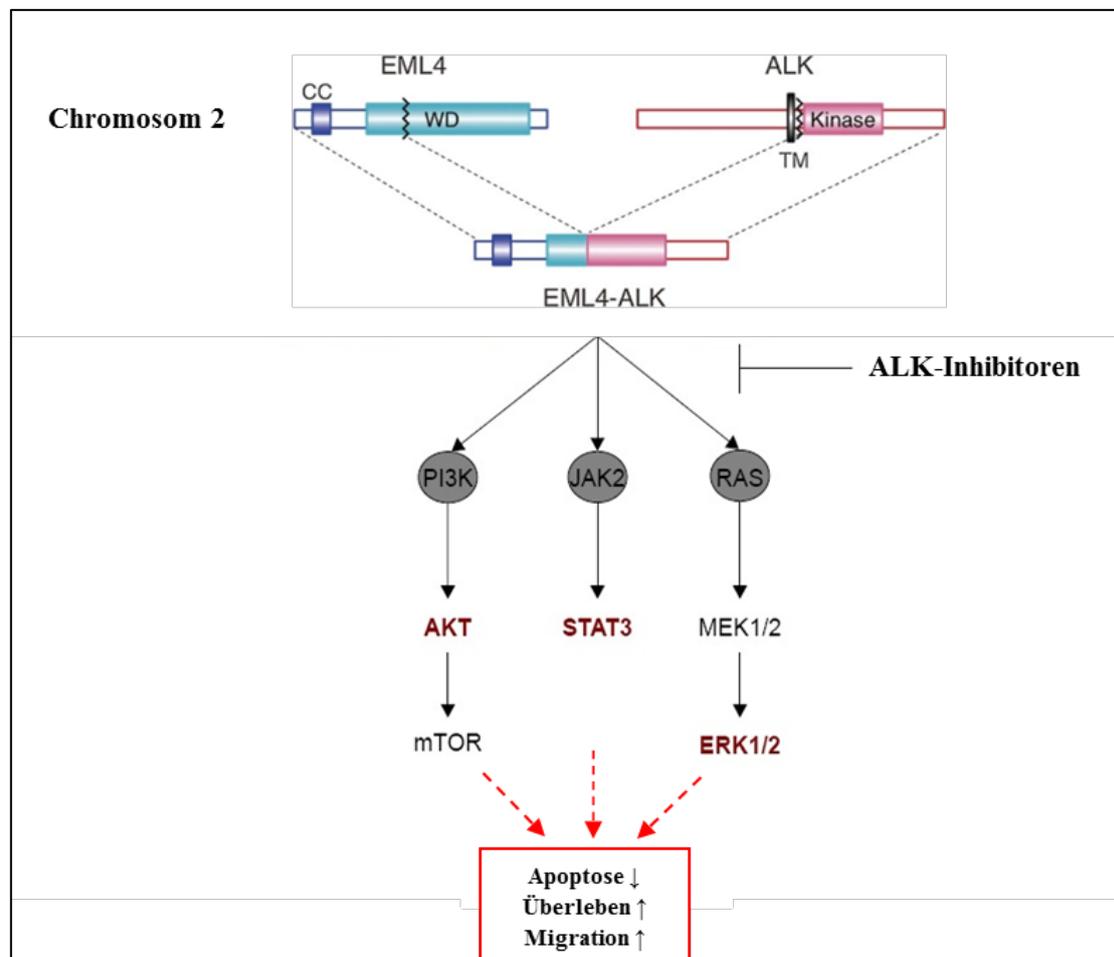


Abbildung 3-2: EML4-ALK-Translokation und Aktivierung von Signaltransduktionswegen
Ref.: modifiziert nach Passaro A et al. (23) und Mano H (24)

Das ALK-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische ALK-Inhibitoren gehemmt werden (23, 25, 26). ALK-Inhibitoren entfalten ihre Wirkung, indem sie die ATP-Bindetasche der ALK-Kinasedomäne besetzen und deren enzymatische Aktivität unterbinden (27, 28). Die spezifische Bindung, die am Beispiel von Brigatinib in Abbildung 3-3 dargestellt ist, hat zur

Folge, dass die nachgeschalteten Signalwege nicht mehr durch das onkogene Fusionsprotein aktiviert werden können (Abbildung 3-2).

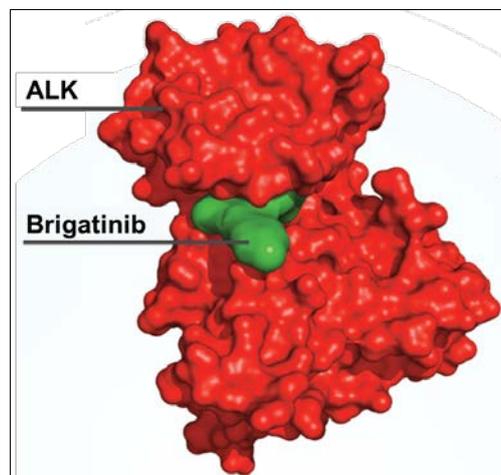


Abbildung 3-3: Inhibition der Anaplastischen Lymphomkinase durch Brigatinib

Ref.: eigene Darstellung

Risikofaktoren und Patientencharakteristika

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines ALK-positiven NSCLC sind nicht bekannt, jedoch weisen ALK-positive NSCLC Patienten typische Eigenschaften auf. Patienten sind eher Nicht- oder Leichtraucher und jünger im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten (medianes Erkrankungsalter 52 Jahre vs. 68-70 Jahre) (19). Beim ALK-positiven NSCLC handelt es sich darüber hinaus typischerweise um ein Adenokarzinom (29). In der überwiegenden Anzahl der Fälle tritt eine ALK-Translokation nicht gleichzeitig mit anderen onkogenen Treiber Mutationen wie der KRAS- oder EGFR-Mutation auf. Aus den Patientencharakteristika alleine lassen sich keine Rückschlüsse auf das Vorliegen eines ALK-positiven NSCLC ziehen (30, 31).

Prognose

Das Lungenkarzinom zählt zu den prognostisch ungünstigsten Krebserkrankungen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern, variiert jedoch stark in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums zum Zeitpunkt der Diagnose (1). In 65 % der Fälle liegt bei Diagnosestellung bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor, für die in den meisten Fällen keine kurativen Therapieoptionen verfügbar sind (2, 3). Grund hierfür ist, dass das Lungenkarzinom im frühen Stadium oftmals asymptomatisch ist und daher lange unentdeckt bleibt (32). Zudem handelt es sich bei den Initialsymptomen häufig um unspezifische Beschwerden wie Schmerzen oder Husten, die die Diagnose weiter hinauszögern.

Insbesondere bei Vorliegen einer extrathorakalen Metastasierung haben Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom eine sehr schlechte Prognose. Fernmetastasen können in

allen Organen auftreten, vordergründig sind jedoch die Lymphknoten, sowie Knochen, Leber, Nebennieren und das Gehirn betroffen. Eine populationsbasierte Analyse von Eberle et al., die Daten von über 130.000 Lungenkrebspatienten in Deutschland (Diagnose 2002-2010) untersuchte, zeigte, dass mehr als 60 % der Patienten mit Tumorstadium Ia nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fünf Jahre nach Diagnosestellung noch lebten, wohingegen der entsprechende Anteil bei Patienten mit metastasierter Erkrankung (Stadium IV) bei lediglich 7 % (Frauen) bzw. 5 % (Männer) lag (33). Das Tumorregister München berichtet für Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 4 % (34).

In den vergangenen Jahren wurden zielgerichtete Therapien wie ALK-Inhibitoren entwickelt, welche die Prognose von Lungenkrebspatienten erheblich verbessert und folglich die Chemotherapie als langjährigen Therapiestandard abgelöst haben (35, 36). Dennoch zeigen viele Patienten auch unter einer zielgerichteten Behandlung mit einem ALK-Inhibitor nach anfänglichem Ansprechen eine Krankheitsprogression, die beispielsweise auf Mechanismen wie Resistenzmutationen und/oder die Entwicklung bzw. Progression von Hirnmetastasen zurückzuführen ist (37, 38). Speziell die Entwicklung von Hirnmetastasen im Krankheitsverlauf ist symptomatisch für das ALK-positive NSCLC.

Hirnmetastasen

Das Auftreten von Hirnmetastasen hängt von Faktoren wie Krankheitsstadium, histologischem Subtyp des Lungenkarzinoms, Tumorbiologie und Vortherapie ab (36, 39). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden an einem ALK-positiven NSCLC, das häufiger als andere NSCLC-Subtypen mit der Entwicklung von Hirnmetastasen assoziiert ist (40). Sie befinden sich zudem in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und haben eine Vortherapie mit Crizotinib erhalten. Bei Diagnosestellung weisen bereits zwischen 15 und 35 % der Patienten eine Hirnmetastasierung auf (5, 41-43), die im Laufe der Erkrankung auf bis zu 70 % ansteigen kann (37). Dies ist auf die unzureichende intrakranielle Wirksamkeit von Crizotinib zurückzuführen. So zeigte eine retrospektive Studie, dass jeder fünfte Patient unter der Behandlung mit Crizotinib Hirnmetastasen entwickelte (44).

Lungenkrebspatienten mit Hirnmetastasen haben eine besonders ungünstige Prognose: Die mediane Überlebenszeit von NSCLC-Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen beträgt ein bis zwei Monate (45), unter der Ganzhirn-Strahlentherapie drei bis sechs Monate (46). Hirnmetastasen sind nicht nur ein bedeutender Mortalitätsfaktor, sondern sind auch mit schwerwiegenden Symptomen wie epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall verbunden (47, 48).

Diagnose und Stadieneinteilung

Bei Patienten mit Verdacht auf oder diagnostiziertem Lungenkarzinom soll bei Erstdiagnose eine sorgfältige klinische Evaluation inklusive Anamnese und körperlicher Untersuchung durchgeführt werden. Hierbei sind insbesondere der Nikotinkonsum, Begleiterkrankungen, Gewichtsverlust und Performance-Status nach ECOG oder Karnofsky zu erfassen. Als Laborparameter sind ein Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild), Elektrolyte, Nieren- und Leberparameter, der Lactatdehydrogenase (LDH)-Wert und Gerinnungswerte erforderlich. Die Basisdiagnostik umfasst weiterhin eine Bronchoskopie mit Entnahme von Gewebeprobe(n) für die histologische Beurteilung.

Nach Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms durch die Pathologie ist eine vollständige Ermittlung des Erkrankungsausmaßes (Staging) indiziert. Das Staging ist für die prognostische Abschätzung, die Therapieplanung und aus Gründen der Qualitätssicherung bei allen Patienten unerlässlich und erfolgt mittels bildgebender Verfahren. Hierzu sollte mindestens eine Kontrastmittel-Computertomografie (CT) des Thorax und Oberbauchs mit Abbildung der Leber und Nebennieren durchgeführt werden. Bei symptomatischen Patienten sollte zudem eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Neurokraniums erfolgen. Mediastinale Lymphknoten und Fernmetastasen (ausgenommen Hirnmetastasen) können mittels Fluordesoxyglukose (FDG)-PET oder PET/CT detektiert werden (2, 3, 36).

Stadieneinteilung

Die Klassifikation des Lungenkarzinoms erfolgt gemäß Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Kategorisierung nach dem IASLC Lung Cancer Staging Project (IASLC) (49, 50). Hierbei werden die Tumorgröße (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) mittels der zuvor beschriebenen Bildgebung erfasst (Tabelle 3-1). Aus der TNM-Klassifikation leitet sich die Stadieneinteilung der Erkrankung nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ab (Tabelle 3-2) (51).

Tabelle 3-1: Beschreibung der TNM Stadien nach dem IASLC Lung Cancer Staging Project

Primärtumor (T)	
Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser < 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
T1a	Größter Durchmesser < oder = 1cm
T1b	Größter Durchmesser > 1 oder < oder = 2 cm
T1c	Größter Durchmesser > 2 oder < oder = 3 cm
T2	Größter Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm <u>oder</u> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	Größter Durchmesser > 3 < oder = 4 cm
T2b	Größter Durchmesser > 4 < oder = 5 cm
T3	Größter Durchmesser > 5 aber < oder = 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	Größter Durchmesser > 7cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
Lymphknoten (N)	
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
Metastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss
M1b	Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
M1c	Mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen
<small>Abkürzungen: TNM: Tumor-Node-Metastasis; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer Ref.: Eberhardt WEE et al. (49); Rami-Porta R et al. (50)</small>	

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC 8

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Abkürzungen: UICC: Union Internationale Contre le Cancer
Ref.: Goldstraw P et al. (51)

Molekularpathologische Diagnostik

Neben der Stadieneinteilung sollte immer eine histologische Typisierung sowie eine molekularpathologische Diagnostik des Lungenkarzinoms durchgeführt werden, da die Therapiewahl, sofern indiziert, zielgerichtet erfolgen soll. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms sollen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC molekularpathologische Untersuchungen aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen einschließlich ALK-Fusionen vor Beginn der Erstlinientherapie eingeleitet werden. Dies gilt ebenfalls für Platteneithelkarzinome von Nie-Rauchern und Leichtrauchern (36).

Goldstandard zum Nachweis einer ALK-Fusion ist die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf Basis der Break-Apart-Methode, mit der ALK-Genrekombinationen mit verschiedenen Fusionspartnern, wie EML4, TRK-fusioniertes Gen (TFG) und kinesin family

member 5B (KIF5B) identifiziert werden können (52). Die ALK-Fusion bzw. entsprechende Fusionstranskripte lassen sich darüber hinaus durch das Next Generation Sequencing (NGS) bzw. PCR-basierte Ansätze wie der reversen Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) nachweisen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, das ALK-Fusionsprotein mittels Immunhistochemie (IHC) zu detektieren (53-55).

Krankheitsverlauf und Symptomatik

Im frühen Stadium ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch, weshalb die Krankheit bei etwa 65 % der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird ist (2, 3).

Die häufigsten Symptome des Lungenkarzinoms sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Symptome des Lungenkarzinoms

Mögliche Ursache	Differenzialsymptom
Lokal tumorbedingt	<ul style="list-style-type: none"> – Husten – Dyspnoe – Thoraxschmerzen – Hämoptysen – blutig tingiertes Sputum beim Husten – Stridor – Dysphagie – obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom) – Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des N. recurrens) – Brustwand Schmerzen – Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)
Metastasenbedingt	<ul style="list-style-type: none"> – Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen – Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle – Lymphknotenschwellung (supraklavikulär) – Ikterus
Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> – Gewichtsverlust – Schwäche – Fieber – Nachtschweiß
Ref.: modifiziert nach Griesinger F et al. (56)	

Vorhandensein und Ausprägung der Symptome hängen in erster Linie von der Schwere der Erkrankung ab, werden jedoch auch durch den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten sowie weitere Faktoren bestimmt. So wird etwa ein Drittel der Symptome durch den Primärtumor verursacht. Hierzu zählen Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Hämoptyse. Ferner können Stridor, Dysphagie oder ein Vena-cava-superior-Syndrom auftreten (57). Bedingt durch die Ausbreitung des Primärtumors oder den Befall von Lymphknoten kann es zu Erscheinungen wie Heiserkeit, Brustwand Schmerzen oder einem Horner-Syndrom kommen (36).

Ein weiteres Drittel der Symptome ist auf extrathorakale Metastasen zurückzuführen, die überwiegend in Knochen (insbesondere das Achsenskelett und die proximalen Teile der langen Röhrenknochen), Leber, Nebennieren und intraabdominellen Lymphknoten, Hirn und axillären, supraklavikulären und zervikalen Lymphknoten auftreten (36). Unter den extrathorakalen Fernmetastasen haben ZNS-Metastasen eine besondere Bedeutung, da sie die Prognose der Patienten ungünstig beeinflussen (44, 58). Sie führen zu erheblichen psychologischen und physiologischen Belastungen des Patienten. Typische durch Hirnmetastasen hervorgerufene Symptome sind Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, kognitive Defizite und Ataxie. Hirntumore können weiterhin neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen hervorrufen. Zudem können Persönlichkeit und das Verhalten des Patienten durch den Befall des Gehirns verändert werden (59).

Hirnmetastasen sind nicht nur ein bedeutender Mortalitätsfaktor, sondern können darüber hinaus die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen und zu epileptischen Anfällen, Gedächtnisverlust und kognitivem Verfall führen (47, 48). Sie stellen daher zusätzlich zu den Symptomen, die durch die Primärerkrankung verursacht werden, eine schwerwiegende Belastung für Patienten dar.

Neben lokal tumorbedingten und metastasenbedingten Symptomen treten zu einem gleichen Anteil allgemeine (systemische) Symptome auf, darunter Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber und Nachtschweiß (36).

Charakterisierung der Zielpopulation

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, Crizotinib-vorbehandeltem NSCLC und fortgeschrittener Erkrankung (Stadium IIIB oder IV nach UICC8) stellen die Zielpopulation für die Anwendung von Brigatinib dar (51). Die Zielpopulation leidet häufiger als andere NSCLC-Patienten an Hirnmetastasen (40). Sie ist zudem meist jünger und hat einen höheren Frauenanteil im Vergleich zu anderen Lungenkrebspatienten (60). Zudem sind die Patienten zum großen Teil Nie- bzw. Leichtraucher (61). Die Patienten können vor der Behandlung mit Crizotinib bereits andere Therapien erhalten haben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Zielpopulation umfasst Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, die eine vorherige Therapie mit Crizotinib erhalten haben. Für alle Patienten der Zielpopulation

besteht auch heutzutage noch eine palliative Therapieindikation. Diese Patienten haben ein fortgeschrittenes Tumorstadium und insgesamt eine ungünstige Prognose, da ihnen nur wenige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Therapeutische Ziele im Anwendungsgebiet

In dieser palliativen Situation sind für die Patienten die wichtigsten Therapieziele:

- die Verlängerung der Überlebenszeit,
- die Vermeidung einer Progression und intrakraniellen Metastasierung,
- die Überwindung von Resistenzen,
- eine Kontrolle der Symptomatik durch ein schnelles und langanhaltendes Tumoransprechen,
- der Erhalt der Lebensqualität und des Allgemeinzustands, sowie
- die Verträglichkeit der Therapie.

1. Verlängerung der Überlebenszeit

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden an einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom mit einer sehr ungünstigen Prognose. Nach einer populationsbasierten Analyse von Eberle et al., die Daten von über 130.000 Lungenkrebspatienten in Deutschland (Diagnose 2002 – 2010) untersuchte, lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinom (IIIB) bei 12,5 % (Männer) bzw. 15,7 % (Frauen) und mit metastasierter Erkrankung (Stadium IV) bei nur noch 4,6 % (Männer) bzw. 7,0 % (Frauen) (33).

Beim ALK-positiven NSCLC konnte die Prognose von Betroffenen durch die Einführung zielgerichteter Therapien verbessert werden. Im Jahr 2012 erhielt Crizotinib als erster ALK-Inhibitor eine Zulassung zur Behandlung des ALK-positiven NSCLC, der das Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie hinauszögern konnte. Trotz allem verstarben die meisten Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Behandlungsbeginn (62). Als nächstes wurde 2015 mit Ceritinib ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation zur Behandlung von Crizotinib-refraktären Patienten zugelassen. Ceritinib zeigte gegenüber Chemotherapie zwar ebenfalls eine deutlich höhere Wirksamkeit, doch die Patienten erreichten mit dem ALK-Inhibitor lediglich ein medianes Gesamtüberleben von 18,1 Monaten (63). Nach Progress unter der Chemotherapie zeigte sich durch den Therapiewechsel zu Ceritinib keine Verbesserung im Gesamtüberleben gegenüber den Patienten Ceritinib-Arm.

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben noch immer einen hohen therapeutischen Bedarf nach neuen Behandlungsoptionen, die eine Verlängerung der Überlebenszeit ermöglichen.

2. Vermeidung einer Progression und intrakraniellen Metastasierung

Unter Crizotinib konnte die progressionsfreie Zeit der Patienten im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie mit Pemetrexed bzw. Docetaxel erstmalig signifikant verlängert werden (64). Trotz verbesserter Wirksamkeit erleiden jedoch nahezu alle Patienten innerhalb von ein bis zwei Jahren eine Progression unter Crizotinib. Mögliche Ursachen dafür sind Resistenzmutationen, Bypass-Mechanismen, eine schlechte ZNS-Gängigkeit und damit verbundene ZNS-Progression (65-67).

Die zielgerichtete Therapie mit einem ALK-Inhibitor zeigte sich auch bei Patienten nach Crizotinib-Versagen der Chemotherapie signifikant überlegen. So erreichten Patienten unter Ceritinib im Vergleich zu Pemetrexed/Docetaxel eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Dieses lag im Median allerdings nur bei 5,4 Monaten (63). Demnach erleiden die meisten Patienten innerhalb weniger Monate einen Progress oder versterben unter der Behandlung mit Ceritinib.

Die Vermeidung einer Krankheitsprogression ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der hohen Metastasierungsrate eine besondere Herausforderung. Etwa 40 % der Patienten leiden bereits bei Diagnosestellung an extrathorakalen Metastasen, welche bevorzugt in Lymphknoten, Knochen, Leber, Nebennieren und Gehirn auftreten (2, 68, 69). Besonders hoch ist die Prävalenz von Hirnmetastasen, da sie beim ALK-positiven NSCLC häufiger als bei anderen NSCLC-Subtypen auftreten (40). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind bereits 35 % der Patienten von Hirnmetastasen betroffen und im Laufe der Erkrankung kann der Anteil auf bis zu 70 % ansteigen (5, 37, 41-43). Dies liegt in erster Linie daran, dass sich die Prognose der Patienten durch zielgerichtete Therapien verbessert hat und das Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln, mit zunehmender Krankheitsdauer ansteigt. Weiterhin ist die ZNS-Metastasierung ein Beleg für die unzureichende intrakranielle Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Nach 5 Jahren sind nur noch 4 % der Patienten mit Fernmetastasen am Leben (40).

Hirnmetastasen sind von besonders großer therapeutischer Bedeutung, insbesondere weil sie durch die schnelle Ausbreitung und das schnelle Wachstums einen hohen Therapiedruck verursachen. Zudem führen sie zu erheblichen psychologischen und physiologischen Belastungen des Patienten. Typische durch Hirnmetastasen hervorgerufene Symptome sind Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, kognitive Defizite und Ataxie. Hirntumore können weiterhin neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen hervorrufen. Zudem können Persönlichkeit und das Verhalten des Patienten durch den Befall des Gehirns verändert werden (59). Neben der Verkürzung der Lebensdauer der Patienten haben sie auch einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (70).

Nach Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sollen ALK-positive NSCLC-Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen ausschließlich mit einem ALK-Inhibitor behandelt werden (71). Nur bei Vorliegen von symptomatischen Hirnmetastasen ist vor Beginn der zielgerichteten Therapie eine chirurgische Resektion in Kombination mit einer stereotaktischen Strahlentherapie (SRS) oder Ganzhirnbestrahlung (WBRT) indiziert (72).

Zur lokalen Behandlung von Hirnmetastasen beim ALK-positiven NSCLC stehen die chirurgische Resektion, die SRS und die Ganzhirnbestrahlung WBRT zur Verfügung (73). Die WBRT ist eine Standardtherapie, die bei ZNS-Metastasen eingesetzt wird, aber die Patienten mit erheblichen Nebenwirkungen belastet und daher nur einmalig angewendet werden kann. Nach erfolgter WBRT ist eine weitere Option die SRS, deren Anwendbarkeit jedoch sorgfältig geprüft werden muss und sich nur für eine begrenzte Menge an ZNS-Metastasen eignet. Sie geht einher mit einer deutlich besseren Verträglichkeit, ist aber ebenfalls mit gewisser Toxizität belastet. Beide Lokaltherapien gehen mit erheblichen Nebenwirkungen wie neurokognitiver Toxizität (verursacht durch WBRT) und Radionekrose (bei SRS) einher (74, 75). Ein wesentliches Ziel in der Behandlung des ALK-positiven NSCLC besteht darin, ein hohes intrakranielles Ansprechen zu erzielen und der Bildung von Hirnmetastasen entgegenzuwirken, um eine belastende Strahlentherapie zu vermeiden bzw. hinauszuzögern (76). Eine intrakraniell wirksame Therapie ist zudem eine therapeutische Option zur Behandlung von ZNS-Metastasen, die nach erfolgter Strahlentherapie wieder aufgetreten sind und nicht nochmals bestrahlt werden können. Sie kann auch bei intramedullären Metastasierungen wie z.B. bei der Leptomenigeosis carcinomatosa wirken, bei denen die Strahlentherapie keine Therapieoption darstellt.

Die vorhandenen zielgerichteten Therapien decken den Bedarf nach einer intrakraniell wirksamen Therapie nur unzureichend. So ist auch Ceritinib als Tyrosinkinase-Inhibitor der zweiten Generation nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke ausreichend zu überwinden, sodass der Anteil an mit Crizotinib-behandelten Patienten mit ZNS-Ansprechen bei unter 50 % liegt (77). ALK-Inhibitoren der zweiten Generation zeigen eine bessere intrakranielle Wirksamkeit, können jedoch ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindern (63, 78).

Neben der Wirksamkeit gegenüber vorhandener Hirnmetastasen ist insbesondere die Prävention von Hirnmetastasen für die Patienten relevant. Hierzu liegen für die bisher zugelassenen zielgerichteten Wirkstoffe allerdings keine systematisch erfassten Daten vor.

Die Vermeidung der intrakraniellen Metastasierung bei gleichzeitiger Lebensverlängerung ist eines der wichtigsten Therapieziele des ALK-positiven NSCLC, das bislang nicht hinreichend gedeckt wurde.

3. Überwindung von Resistenzen

Die Resistenzbildung durch das Auftreten von Mutationen ist eine bekannte und unerwünschte Folge von Therapien. Durch Mutationen sind die eingesetzten Wirkstoffe nicht mehr an den Zielzellen wirksam und es kommt zum Progress des Lungenkrebses. Der resultierende Krankheitsprogress erzwingt einen Therapiewechsel. Durch erworbene Resistenzen reduzieren sich die verfügbaren Therapieoptionen der Patienten, die meist auf weniger wirksame Substanzen ausweichen müssen (79).

Die zwei Mechanismen der Resistenzbildung sind:

- On-Target Mutationen (ALK-Genamplifikation, ALK-Sekundärmutation) oder
- Off-Target Mutationen (Bypass-Signaling, histologische Transformation)

Für Patienten ist daher wichtig, dass nach einem resistenzbedingten Fortschreiten der Erkrankung eine Therapie zur Verfügung steht, die eine hohe Aktivität gegen die zugrundeliegende Sekundärmutation aufweist. Gainor et al. analysierten 103 Biopsien von ALK-positiven Patienten, die unter der Behandlung mit einem ALK-Inhibitor progredient waren. Es zeigte sich, dass jeder ALK-Inhibitor mit bestimmten sekundären ALK-Resistenzmutationen assoziiert ist, die dazu führen, dass der jeweilige Wirkstoff nicht mehr in den Zielzellen wirksam ist (80).

Die Vermeidung einer Krankheitsprogression durch die Überwindung bereits bestehender Resistenzen ist ein weiteres erklärtes Ziel in der Behandlung des ALK-positiven NSCLC.

4. Kontrolle der Krankheitssymptomatik durch ein schnelles und langanhaltendes Tumoransprechen

Die Kontrolle der Krankheitssymptomatik zählt ebenfalls zu den wichtigen Zielen in der Behandlung von NSCLC-Patienten, da sie sich unter anderem negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirkt. Dies gilt insbesondere für die tumorbedingten Symptome Appetitverlust, Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe (81). Die Symptomatik wird entscheidend durch die Größe des Tumors und dessen Ausbreitung in andere Organe bestimmt (82). Die Kontrolle des Tumorwachstums ist daher essentiell, um die thorakalen sowie extrathorakalen Symptome, wie sie beispielsweise durch Hirnmetastasen hervorgerufen werden, zumindest lindern zu können (83).

Die große Bedeutung der Tumor- und Symptomkontrolle aus Sicht der Patienten konnte mit Patientenpräferenzstudien eindeutig belegt werden. Für die Mehrheit der Patienten sind insbesondere eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine effektive Reduktion tumorbedingter Symptome wichtig (84, 85). Die krankheitsbedingte Symptomatik wie Husten, Gewichtsverlust, Dyspnoe und Brustschmerzen begleitet das fortgeschrittene NSCLC und schränkt das tägliche Leben der Patienten ein. Symptome werden sowohl vom Primärtumor, als auch durch Metastasen hervorgerufen und sind zum großen Teil durch deren Größe, Lokalisation und Ausbreitung bedingt. Mit den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten

lässt sich nur ein begrenztes Therapieansprechen erzielen. Aktuell liegt das Therapieansprechen mit Zweit-Generation-ALK-Inhibitoren bei nur knapp 40 % (63, 78).

Neben tumorbedingten Symptomen können Patienten unter Symptomen leiden, die durch die Medikation hervorgerufen werden. Hierzu zählen insbesondere gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen.

Es besteht ein hoher Bedarf nach einer Therapie, die das Tumorwachstum und damit auch die Symptomlast der Patienten langfristig kontrollieren kann sowie gleichzeitig gut verträglich ist, ist hoch.

5. Erhalt der Lebensqualität

Bereits die Diagnose des Lungenkarzinoms ist für den Patienten sehr belastend, da sich die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt oftmals bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. So erfährt der Patient bei Diagnosestellung, dass er an einer unheilbaren Krebserkrankung leidet und seine Lebenszeit dramatisch verkürzt sein wird. Die Lebensqualität der Patienten ist direkt betroffen, weshalb der psychoonkologischen Betreuung und Unterstützung der Patienten während der Diagnostik, im Therapieverlauf und in der Nachsorge ein besonderer Stellenwert zukommt (36).

Metastasen im Gehirn sind ein weiterer und besonders wichtiger Faktor, der direkten Einfluss auf die Lebensqualität hat. Einer Analyse zufolge berichten Patienten mit Hirnmetastasen im ersten Therapiejahr eine 28%-ige Verschlechterung der Lebensqualität. Dies ist insbesondere auf WBRT und SRS zurückzuführen, die mit starken akuten Nebenwirkungen wie neurokognitiver Toxizität (WBRT) und Radionekrose (SRS) einhergehen (74, 75). Die Lebensqualität wird zudem maßgeblich durch die tumorbedingten Symptome beeinträchtigt. So führen insbesondere Appetitverlust, Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität (81).

Mit bisherigen Therapien und auch zielgerichteten Therapien gelingt es nicht, die Lebensqualität im Therapieverlauf dauerhaft zu erhalten. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen Wirkstoffen, die die Lebensqualität langfristig erhalten oder verbessern können.

6. Verträgliche Arzneimittel, die den Alltag der Patienten nicht einschränken

Jede Einnahme einer antineoplastischen Therapie ist mit spezifischen Unverträglichkeiten verbunden, die zu einem Therapieabbruch führen kann. Aus Sicht des Patienten ist die Verträglichkeit der Therapie neben ihrer Wirksamkeit ein wichtiger Faktor hinsichtlich der Therapieentscheidung (84).

Für die aktuellen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sind divergierende Unverträglichkeiten bekannt. So besitzt jeder ALK-Inhibitor ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum, z.B. sind unter Ceritinib mehr als zwei Drittel der Patienten stark durch Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Fatigue, abdominale Schmerzen und Appetitlosigkeit

belastet. Alleine aufgrund der gastrointestinalen Toxizitäten brechen mindestens 10 % der Patienten die Therapie mit Ceritinib (86).

Für Patienten besteht daher ein hoher Bedarf an Behandlungen mit einem guten Sicherheitsprofil, die nach Crizotinib-Versagen eine langfristige Behandlung bei hoher Wirksamkeit erlauben.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brigatinib

Brigatinib kann mit seinem guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden, zu decken:

- Brigatinib führt zu einem medianen Gesamtüberleben von circa 3 Jahren
- Brigatinib führt in diesem Anwendungsgebiet zu einem noch nie zuvor gesehenen medianen progressionsfreien Überleben
- Brigatinib überwindet die Blut-Hirn-Schranke und erreicht eine hohe Liquorkonzentration, was zu einer guten intrakraniellen Wirksamkeit führt
- Brigatinib zeigt ein hohes Tumoransprechen und eine gute Kontrolle der Krankheitssymptomatik
- Brigatinib verbessert und stabilisiert die Lebensqualität
- Brigatinib weist ein gutes Sicherheitsprofil auf

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da für das vorliegende Indikationsgebiet in Deutschland keine epidemiologischen Daten systematisch erfasst werden, beziehen sich die Darstellungen zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit. Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wurde die von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) herausgegebene Auswertung herangezogen, die indikationsübergreifend als anerkannte Datenquelle gilt. Die Broschüre „Krebs in Deutschland“ wird regelmäßig aktualisiert und enthält robuste Schätzungen zu Häufigkeiten und Entwicklungen von Krebserkrankungen in Deutschland. Grundlage für die aktuellste verfügbare Auswertung aus dem Jahr 2017 bilden auf Landesebene erhobene Krebsregisterdaten für die Jahre 2013 und 2014, die für die gesamte Bundesrepublik vorliegen. Seit dem Jahr 2009 werden flächendeckend alle neu auftretenden Krebserkrankungen systematisch auf Basis eigener Ländergesetze erfasst. Bundesweit sind etwa 95 % der geschätzten Erkrankungsfälle tatsächlich in den Registern erfasst worden. Durch die differenzierte Beschreibung der Inzidenz nach Krebsform, Alter, Geschlecht und weiteren Merkmalen ermöglichen die Daten epidemiologischer Krebsregister eine zuverlässige Beobachtung der zeitlichen Entwicklung und die Ableitung eines Trends für die nächsten Jahre.

Die geschätzten bundesweiten Neuerkrankungszahlen im Bericht ergeben sich aus der Addition der gemeldeten Fälle in den regionalen Registern mit einem Erfassungsgrad von mindestens 90 % und den sich aus der Vollzähligkeitsschätzung ergebenden geschätzten Erwartungswerten für diejenigen Regionen, die für das jeweilige Jahr als möglicherweise noch nicht vollzählig eingeschätzt wurden. Da im aktuellen Bericht keine Gesamtprävalenz angegeben wurde, wird im Folgenden die 5-Jahresprävalenz herangezogen. Diese Kennzahl bezieht die zum 31.12.2014 noch lebenden Personen ein, die zwischen 2010 und 2014 neu an einem Lungenkarzinom erkrankt sind (1).

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) lag die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2014 in Deutschland bei 32.085 Frauen und 49.435 Männern. Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen war geschlechtsübergreifend am häufigsten von der Erkrankung betroffen (Tabelle 3-4).

Basis für die altersspezifische Inzidenz und Prävalenz in Tabelle 3-4 bilden die aktuell verfügbaren epidemiologischen Maßzahlen aus dem Jahr 2014. Da der vorliegende Bericht keinen Aufschluss über die Verteilung der Inzidenz und Prävalenz über die Altersgruppen gibt, wurde eine Datenbankabfrage auf der Internetseite des ZfKD im RKI durchgeführt (Datenstand: 29.11.2017).

Es ist darauf hinzuweisen, dass es bei Addition der altersspezifischen Fallzahlen gemäß Onlineabfrage zu geringen Abweichungen von den oben zitierten Gesamthäufigkeiten im RKI Bericht kommt.

Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10-C33-34 für die Jahre 2012-2014

Altersgruppe	2012		2013		2014	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	Weiblich	männlich
0 – 44	853	704	797	666	763	605
45 - 54	4.087	4.545	4.102	4.433	4.059	4.304
55 - 64	8.162	12.051	8.634	12.385	8.896	12.418
65 - 74	9.704	18.658	9.972	18.157	10.238	17.588
75 und älter	7.606	14.230	7.913	14.421	8.129	14.520
5 – Jahres-Prävalenz	30.412	50.188	31.418	50.062	32.085	49.435
Ref.: Datenbankabfrage ZfKD 2017 (87)						

Wie in Tabelle 3-4 erkennbar, wurde für den Zeitraum von 2012 bis 2014 bei Frauen eine Zunahme und bei Männern eine Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz dokumentiert.

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Gemäß Robert Koch-Institut erkrankten in Deutschland im Jahr 2014 19.280 Frauen und 34.560 Männer an einem Lungenkarzinom. Die altersstandardisierten Erkrankungsrate betragen bei Frauen 29,0/100.000 und bei Männern 57,3/100.000 (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Inzidenz	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	33.310	19.200	34.560	19.280	33.700	22.000
Rohe Erkrankungsrate	89,5	46,6	87,1	46,7	83,7	52,9
Standardisierte Erkrankungsrate	59,6	29,1	57,3	29,0	53,1	31,8
Mittleres Erkrankungsalter	70	69	70	69		
Ref.: modifiziert nach RKI 2017 (1)						

Die Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2019 sowie für die 5-Jahres-Prognose basieren auf den in der gemeinsamen Veröffentlichung der GEKID und des ZfKD im RKI geschätzten Häufigkeiten für das Jahr 2014 sowie dem prognostizierten Wert für das Jahr 2018. Wie in der Veröffentlichung beschrieben, wurde die Prognose nach Ermittlung linearer Trends der geschätzten alters-, geschlechts- und lokalisationspezifischen Erkrankungsrate für Deutschland über die vergangenen zehn Jahre getroffen. Unter Berücksichtigung aktueller Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes schrieben die Autoren des Berichts diese Trends bis ins Jahr 2018 fort. Die Prognose der Inzidenz für das Jahr 2018 belief sich im aktuellen RKI-Bericht auf 55.700 (22.000 neuerkrankte Frauen und 33.700 neuerkrankte Männer). Dies entspräche einer altersstandardisierten Erkrankungsrate von 31,8/100.000 (Frauen) bzw. 53,1/100.000 (Männer).

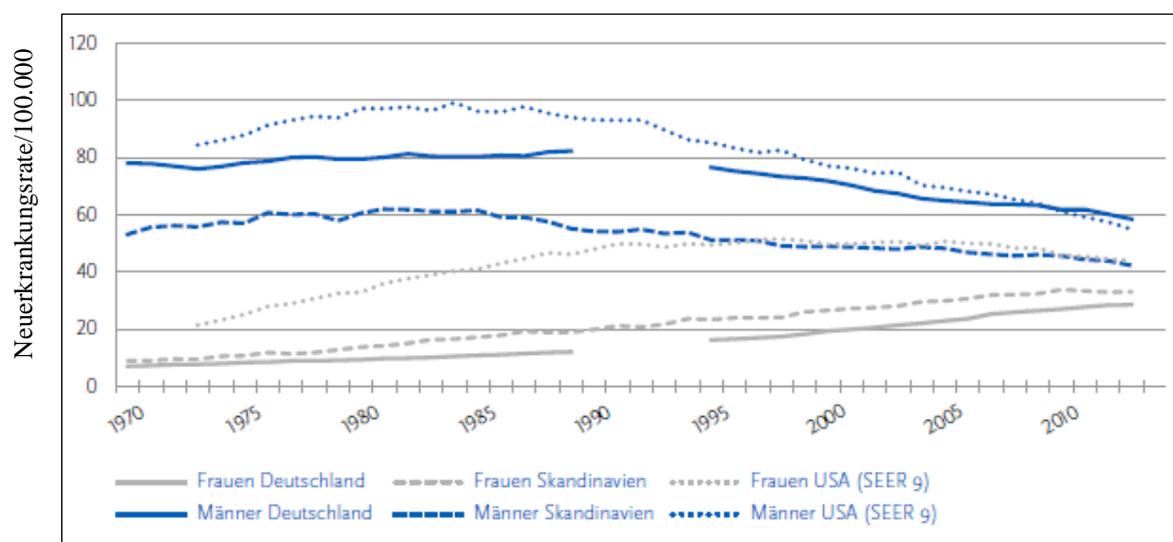


Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34) in Deutschland, Skandinavien und den USA (SEER 9-Register), nach Geschlecht, 1970 bis 2013.

Ref.: RKI 2016 (88)

Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2014 für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (Tabelle 3-5). Insgesamt steigt das Lungenkrebsrisiko mit zunehmendem Alter, wobei Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestehen, wie Daten des RKI aus den Jahren 2013 und 2014 zeigen. Während die altersspezifische Erkrankungsrate bei Frauen in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen am höchsten war, hatten Männer das größte Erkrankungsrisiko in einem Alter von 80 bis 84 Jahren (Abbildung 3-5).

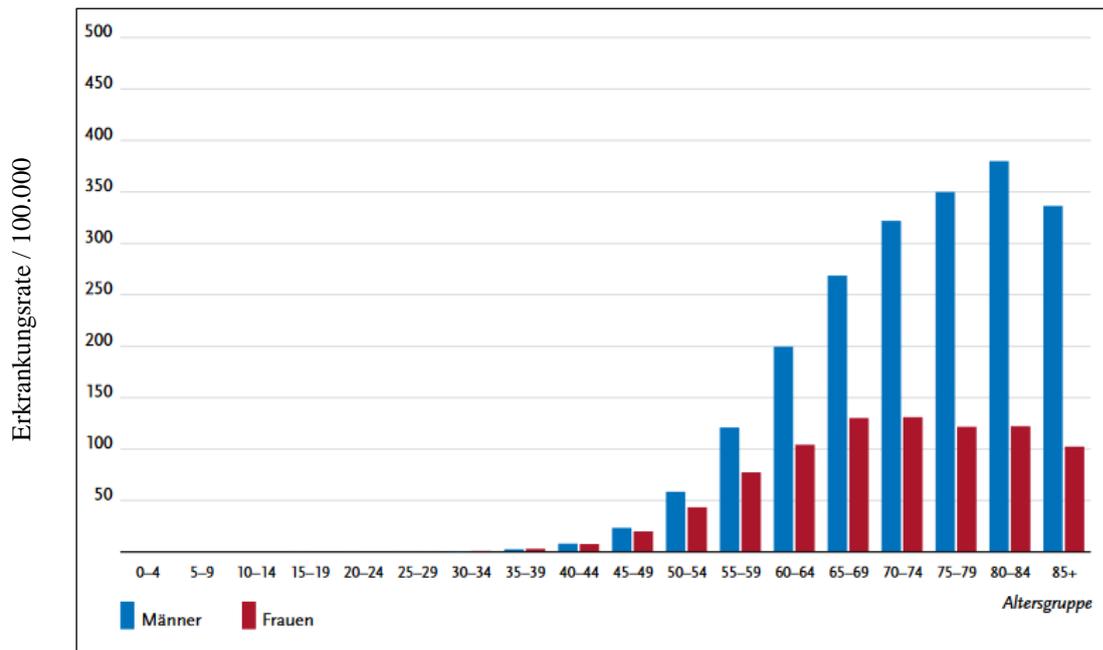


Abbildung 3-5: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2013 – 2014 je 100.000
Ref.: RKI 2017 (1)

Prävalenz und Inzidenz nach Krankheitsstadium

Im Hinblick auf die Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms nach Stadium können für Deutschland keine gesicherten Angaben gemacht werden, da hierzu keine bundesweiten epidemiologischen Daten vorliegen. Eine populationsbasierte Analyse von 132.612 Lungenkrebspatienten (Diagnose zwischen 2002 und 2010) aus 12 nationalen Krebsregistern, die 26,7 Millionen Menschen und somit etwa ein Drittel der deutschen Bevölkerung umfasst, lässt darauf schließen, dass ein Großteil der Lungenkrebspatienten in Deutschland bei Diagnosestellung bereits im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist. Demnach lag der Anteil der Patienten im Stadium IIIB/IV gemäß UICC-6 zum Zeitpunkt der Diagnose bei über 70 % (Tabelle 3-6). Das häufige Auftreten fortgeschrittener Krankheitsstadien ist geschlechtsunabhängig und vermutlich auf den asymptomatischen Verlauf des Lungenkarzinoms in einer frühen Phase der Erkrankung zurückzuführen (33). Weiterhin existieren bis dato keine einheitlichen Maßnahmen zu Vorsorgeuntersuchungen.

Obgleich bei einer Vielzahl von Patienten keine Informationen zum Krankheitsstadium bei Diagnose vorlagen (44 %), erlauben die Ergebnisse eine gute Einschätzung zur Häufigkeit der Krankheitsstadien bei Lungenkrebspatienten in Deutschland, wie Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. belegen. Die Auswertung von über 200.000 Datensätzen aus 31 klinischen Registern (Diagnosezeitraum 2000-2014) ergab, dass sich bei Diagnosestellung ca. 46 % der Patienten im Stadium IV und lediglich 15 % in Stadium I befanden. Der Anteil an Patienten mit unbekanntem Stadium lag bei etwa 10 % (89).

Tabelle 3-6: Krankheitsstadium von Lungenkrebspatienten in Deutschland bei Diagnose, gemäß UICC-6

Stadium	Frauen Fälle (%)*	Männer Fälle (%)*	Gesamt Fälle (%)*
I	2.945 (14,6)	7.332 (13,5)	10.277 (13,8)
Ia	1.490 (7,4)	3.009 (5,6)	4.499 (6,1)
Ib	1.455 (7,2)	4.323 (8,0)	5.778 (7,8)
II	1.026 (5,1)	3.429 (6,3)	4.451 (6,0)
IIa	231 (1,1)	552 (1,0)	783 (1,1)
IIb	795 (4,0)	2.877 (5,3)	3.668 (4,9)
III	4.478 (22,3)	13.929 (25,7)	18.407 (24,8)
IIIa	1.664 (8,3)	5.231 (9,7)	6.895 (9,3)
IIIb	2.814 (14,0)	8.698 (16,1)	11.512 (15,5)
IV	11.661 (58,0)	29.451 (54,4)	41.112 (55,4)
Fortgeschritten (IIIB/IV)	14.475 (72,0)	38.149 (70,5)	52.624 (70,9)
Alle Fälle mit bekanntem Stadium	20.110 (100)	54.141 (100)	74.251 (100)
* bezogen auf Fälle mit bekanntem Stadium (74.251 von 132.612 Patienten) Ref.: modifiziert nach Eberle 2015 (33)			

Mortalität

Im Jahr 2015 verstarben 15.881 Frauen und 29.378 Männer an einem Lungenkarzinom (Tabelle 3-7). Damit ist Lungenkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Männern (mit einem Anteil von 24 %) und die zweithäufigste bei Frauen (15 %).

Tabelle 3-7: Lungenkarzinom - Übersicht zur Mortalität in Deutschland

Mortalität	2013		2014		2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	29.708	15.140	29.560	15.524	29.378	15.881
Rohe Sterberate	75,3	36,8	74,5	37,6	73,1	38,1
Standardisierte Sterberate	48,8	27,1	47,6	21,7	46,6	22,1
Mittleres Sterbealter	72	71	72	71	72	71
Ref.: modifiziert nach RKI 2017 (1)						

Die altersstandardisierten Sterberaten betragen bei Frauen 22,1/100.000 und bei Männern 46,6/100.000. Ähnlich zur Inzidenz stieg die Sterblichkeit beim Lungenkarzinom in Deutschland seit den 1990er Jahren bei Frauen kontinuierlich an, wohingegen sie bei Männern abnahm (Abbildung 3-6).

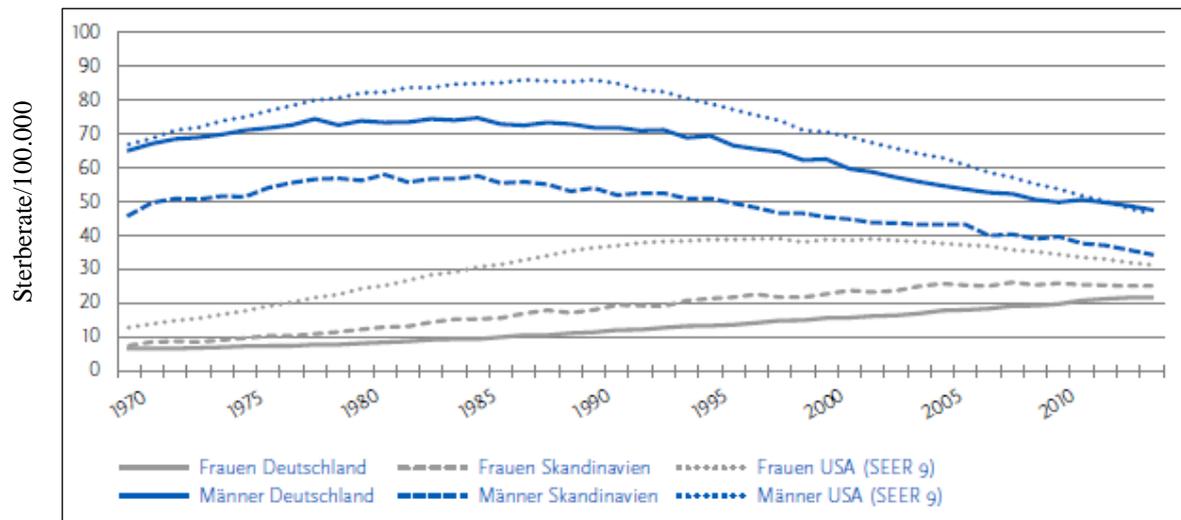


Abbildung 3-6: Altersstandardisierte Sterberaten für Lungenkrebs (ICD-10 C33–C34) in Deutschland, Skandinavien und den USA (SEER 9-Register), nach Geschlecht, 1970 bis bis 2014.

Ref.: RKI 2016 (88)

Ableitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden in diesem Abschnitt die gleichen Bezugsgrößen als Grundlage für die Herleitung der Patienten zugrunde gelegt, wie in den zuletzt getroffenen Beschlüssen über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Ceritinib und Alectinib im selben Anwendungsgebiet (18, 90). Zusätzlich werden für die Bestimmung der Ober- und Untergrenze der Zielpopulation eigene Annahmen getroffen, die als nächstes dargestellt werden.

Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für 2019

Die geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz wurde für das Jahr 2019 auf Basis der geschätzten Inzidenz des Lungenkarzinoms (Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11) sowie den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut zur absoluten Überlebensrate (1-Jahres- bis 5-Jahres-Überleben) bei Lungenkrebspatienten im Zeitraum 2013 bis 2014 (Tabelle 3-8) geschätzt.

Tabelle 3-8: Absolute Überlebensrate nach Geschlecht für den Zeitraum 2013 bis 2014

2013-2014 Jahre nach Diagnose	Absolute Überlebensrate [%]	
	Frauen	Männer
1	48	42
2	32	25
3	25	19
4	21	15
5	19	13

Ref.: Datenbankabfrage ZfKD 2017 (91)

Ausgangspunkt für die Berechnung der 5-Jahresprävalenz waren die geschätzten jährlichen Inzidenzen der Jahre 2015 bis 2019 sowie die berichteten Überlebensraten für 5 Jahre.

Zur Abschätzung einer Spanne wird von zwei vereinfachenden Extremszenarien ausgegangen:

Szenario 1 (Untergrenze)

Alle Neuerkrankungen eines Jahres fallen auf den ersten Tag des Jahres (1. Januar): Dieses Szenario hat zur Folge, dass alle Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung der 5-Jahres-Prävalenz jeweils genau 1 bis 5 volle Jahre unter Beobachtung waren.

Die 5-Jahresprävalenz 2019 ergibt sich dann aus der Summe der Inzidenzen der 5 Betrachtungsjahre abzüglich der Sterbefälle nach folgender Formel:

$$5 - \text{Jahres} - \text{Prävalenz} = \sum_{i=2015}^{2019} \text{Überlebensrate}_{2019-i+1} * \text{Inzidenz}_i$$

Für die Folgejahre wurden die Prävalenzen entsprechend berechnet.

Szenario 2 (Obergrenze)

Alle Neuerkrankungen eines Jahres fallen auf den letzten Tag des Jahres (31. Dezember): Dieses Szenario hat zur Folge, dass alle Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung der 5-Jahres-Prävalenz jeweils genau 0 bis 4 volle Jahre unter Beobachtung waren.

Die 5-Jahresprävalenz 2019 ergibt sich dann aus der Summe der Inzidenzen der 5 Betrachtungsjahre abzüglich der Sterbefälle nach folgender Formel:

$$5 - \text{Jahres} - \text{Prävalenz} = \sum_{i=2015}^{2019} \text{Überlebensrate}_{2019-i} * \text{Inzidenz}_i$$

Die Überlebensrate für das Jahr 2019 ist hier 1, da sich gemäß Szenario alle Patienten am Beginn des Beobachtungszeitraums befinden.

Nachfolgend wird die mit den obigen Annahmen berechnete 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht differenziert und in der Gesamtsumme jeweils für die Unter- und Obergrenze dargestellt (Tabelle 3-9):

Tabelle 3-9: Geschätzte 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

5-Jahres-Prävalenz, (Unter- und Obergrenze)			
Jahr	Frauen	Männer	Gesamt
2019	31.328 – 49.283	38.442 – 67.540	69.770 – 116.823
Ref.: modifiziert nach RKI 2017 (1)			

Demnach ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 143 – 918 Patienten, deren Herleitung folgenden Rechenschritten zugrunde liegt:

1. Anzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom in Deutschland

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Untergrenze der 5-Jahres-Prävalenz für 2019 und die Obergrenze der 5-Jahres-Prävalenz zuzüglich der Inzidenz für 2019 (66.770 - 116.823; siehe Tabelle 3-9) herangezogen.

2. Anzahl der Patienten mit einem NSCLC

Der Anteil von NSCLC-Patienten an allen Lungenkarzinom-Patienten wird aus den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib entnommen, da dort die Herleitung detailliert beschrieben ist, und liegt demgemäß bei 80,3 – 82 % (18).

Daraus ergibt sich eine Spanne von 56.025 bis 95.795 Patienten mit einem NSCLC in Deutschland.

3. Anzahl der Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Stadium IIIB / IV)

Die Anzahl der Patienten mit Neuerkrankungen in fortgeschrittenen Stadien (Stadien IIIB und IV nach UICC Auflage 8) wird aus den tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss zu Alectinib entnommen. Gemäß diesen Angaben befinden sich 61,6 – 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB/IV (18).

Bezogen auf die in Schritt 2 berechnete Spanne ergibt sich eine neue Spanne von 34.512 bis 63.320 Patienten.

4. Anzahl der Patienten mit ALK-positivem Tumor

Entsprechend den tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss zu Alectinib wird von einem Anteil an Patienten mit einer ALK-positiven Erkrankung zwischen 2 – 7 % ausgegangen (18). Dieser Anteil, angewendet auf die NSCLC Patienten in fortgeschrittenen Stadien, ergibt eine Spanne von 690 bis 4.432 Patienten.

5. Anteil der Patienten mit einer Crizotinib-Vorbehandlung

Der Anteil von Patienten mit einer Crizotinib-Vorbehandlung wird ebenfalls aus den Tragenden Gründen entnommen und liegt bei 29 %, woraus sich die Anzahl der Patienten auf 200 bis 1.285 reduziert (18).

Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der Erstlinientherapie mit Crizotinib unterschätzt ist. Valide erfasste Daten für die reale Versorgungslandschaft – besonders nach Erstlinienzulassungen von Alectinib und Ceritinib – liegen nicht vor. Wahrscheinlich ist der Crizotinib-Anteil in den letzten Jahren gestiegen, nimmt jedoch wieder ab, besonders weil davon auszugehen ist, dass Patienten mit Hirnmetastasen bei Diagnose andere Wirkstoffe erhalten. Wenn man jedoch eine Gleichverteilung zwischen den drei für das ALK-positive NSCLC verfügbaren Wirkstoffe annimmt, sind die in den Tragenden Gründen angenommenen 29% ein plausibler Wert.

6. Anteil der Patienten, die für eine weitere systemische Therapie infrage kommen

Dieser Wert liegt gemäß G-BA bei 80,9 %, was in einer Spanne von 162 bis 1.040 Patienten resultiert (18).

7. Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Bevölkerung

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2017 72,23 Millionen Menschen in Deutschland gesetzlich krankenversichert (92). Die Einwohnerzahl betrug im selben Jahr gemäß Statistischem Bundesamt 81,76 Millionen (93).

Der Anteil an GKV-Versicherten lag im Jahr 2017 demnach bei 88,3 %.

8. Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Rechenschritte 1-7 ergeben für die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2019 eine Spanne von 143 bis 918 Patienten und eine durchschnittliche Anzahl von 531 Patienten.

Aufgrund von möglichen Unsicherheiten, die durch den vorliegenden Mangel an systematisch erfassten Daten in Deutschland bedingt sind, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen in der Zielpopulation möglich.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Folgenden werden die zu erwartenden Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre modelliert. Die Vorhersage bezieht sich auf Lungenkrebs in der Gesamtheit, da für das fortgeschrittene, ALK-positive NSCLC keine systematisch erfassten Daten vorliegen.

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wird anschließend separat dargestellt und bezieht sich auf die zuletzt getroffenen Beschlüsse zu Ceritinib und Alectinib im selben Anwendungsgebiet (18, 90).

Prognose der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Die Schätzung der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland für die nächsten fünf Jahre (2020-2024) erfolgt anhand der rohen berichteten Erkrankungsraten für das Jahr 2011 (I_{2011}) bzw. der prognostizierten Erkrankungsraten für 2018 (I_{2018}), die durch das Robert Koch-Institut veröffentlicht wurden, sowie der aktuellen Bevölkerungsvorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes (1, 93).

Zunächst wurde auf Basis von I_{2011} und I_{2018} für jedes Geschlecht die jährliche Änderung der rohen Erkrankungsrate anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{Faktor: } \sqrt[7]{I_{2018}/I_{2011}}$$

$$\rightarrow \text{Faktor (Frauen): } \sqrt[7]{52,9/43,1} = 1,03$$

$$\rightarrow \text{Faktor (Männer): } \sqrt[7]{83,7/90,0} = 0,99$$

Die Berechnungen ergaben für Frauen einen Faktor von 1,03 und für Männer von 0,99. Dies entspricht einer geschätzten jährlichen Zunahme der Inzidenz von etwa 3 % bei Frauen bzw. einer Abnahme der Inzidenz von ca. 1 % bei Männern. Diese gegenläufige Entwicklung spiegelt das geschlechtsspezifisch geänderte Rauchverhalten wider und wird sich nach Angabe des Robert Koch-Instituts auch künftig fortsetzen (1). Die Inzidenzraten für die Jahre 2020 bis 2024 wurden daher auf Basis der geschlechtsspezifischen Faktoren berechnet (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Inzidenzschätzungen für das Lungenkarzinom 2011-2024

Inzidenzschätzungen	Frauen		Männer	
	Berichtete Inzidenzrate (pro 100.000)	Geschätzte Inzidenzrate (pro 100.000)	Berichtete Inzidenzrate (pro 100.000)	Geschätzte Inzidenzrate (pro 100.000)
2011	43,1	-	90,0	-
2012	43,9	44,4	87,8	89,1
2013	46,6	45,7	89,8	88,2
2014	46,7	47,1	87,1	87,2
2015	-	48,5	-	86,3
2016	-	49,9	-	85,5
2017	-	51,4	-	84,6
2018	52,9	-	83,7	-
2019	-	54,5	-	82,8
2020	-	56,1	-	82,0
2021	-	57,8	-	81,1
2022	-	59,5	-	80,3
2023	-	61,2	-	79,5
2024	-	63,0	-	78,7

Ref.: modifiziert nach RKI 2017 (1)

In einem zweiten Schritt wurde auf Grundlage der geschätzten Inzidenzraten und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) die Anzahl an Neuerkrankungen für die Jahre 2020-2024 bestimmt (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes 2018-2024

Jahr	Geschlecht	Bevölkerung (in Millionen)	Inzidenzrate (pro 100.000)	Inzidenz (Neuerkrankungen)
2018	weiblich	41,41	52,9	21.906
	männlich	40,16	83,7	33.614
	gesamt	81,57		55.520
2019	weiblich	41,38	54,5	22.552
	männlich	40,16	82,8	33.253
	gesamt	81,54		55.805
2020	weiblich	41,31	56,1	23.175
	männlich	40,13	82,0	32.907
	gesamt	81,44		56.082
2021	weiblich	41,22	57,8	23.825
	männlich	40,06	81,1	32.489
	gesamt	81,28		56.314
2022	weiblich	41,12	59,5	24.466
	männlich	39,98	80,3	32.104
	gesamt	81,1		56.570
2023	weiblich	41,02	61,2	25.104
	männlich	39,9	79,5	31.721
	gesamt	80,92		56.825
2024	weiblich	40,91	63,0	25.773
	männlich	39,81	78,7	31.330
	gesamt	81,68		57.103

Ref.: modifiziert nach RKI 2017 (1), Statistisches Bundesamt 2015 (93)

Demnach liegt die Prognose für die Gesamtinzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2024 bei 57.103 Neuerkrankungen und somit ca. 2,9 % höher als jene des Jahres 2018 (Tabelle 3-11). Dies ist auf eine deutliche Zunahme in der Anzahl an Neuerkrankungen bei Frauen von 21.906 im Jahr 2018 auf 25.773 im Jahr zurückzuführen. Für Männer wird hingegen eine kontinuierliche Abnahme der Inzidenz von 33.614 (2018) auf 31.330 (2024) geschätzt. Der Grund für die gegenläufige Entwicklung liegt in den bereits beschriebenen Änderungen im Rauchverhalten.

Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Die Prognose der geschlechtsspezifischen 5-Jahres-Prävalenz erfolgte für die Jahre 2020 bis 2024 auf Basis der geschätzten Inzidenz des Lungenkarzinoms (Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11) sowie den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut zur absoluten Überlebensrate bei Lungenkrebspatienten im Zeitraum 2013 bis 2014 (Tabelle 3-8).

Die Berechnung erfolgte analog zum oben beschriebenen Vorgehen für das Jahr 2019. Zur Abschätzung einer Spanne werden ebenfalls die oben beschriebenen vereinfachenden Extremszenarien herangezogen (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Geschätzte 5-Jahresprävalenzen des Lungenkarzinoms in Deutschland 2019-2024

5-Jahres-Prävalenz (Unter- und Obergrenze)			
Jahr	Frauen	Männer	Gesamt
2019	31.328 – 49.283	38.442 – 67.540	69.770 – 116.823
2020	32.229 – 50.689	38.065 – 66.864	70.294 – 117.553
2021	33.144 – 52.123	37.645 – 66.102	70.789 – 118.225
2022	34.059 – 53.556	37.216 – 65.336	71.275 – 118.892
2023	34.987 – 55.001	36.781 – 64.567	71.768 – 119.568
2024	36.057 – 56.746	36.515 – 64.206	72.573 – 120.952

Ref.: modifiziert nach RKI 2017 (1)

Prognose zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für den Zeitraum 2020 bis 2024 wurde analog zur Schätzung der Zielpopulation für das Jahr 2019 wie oben beschrieben berechnet. Dementsprechend wurde für jedes Jahr die geschätzte Unter- und Obergrenze der 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms (siehe Tabelle 3-12) herangezogen und nach der in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Alectinib beschriebenen Methodik eingegrenzt (18).

Vereinfachend wurde davon ausgegangen, dass sich der Anteil der Patienten

- mit einem NSCLC
- mit fortgeschrittenem Stadium (IIIB / IV)
- mit ALK-positivem Tumor
- mit einer Crizotinib-Vorbehandlung
- die für eine weitere systemische Therapie infrage kommen und
- die gesetzlich krankenversichert sind

in den Jahren 2020 bis 2024 im Vergleich zu 2019 nicht ändert. Die Entwicklung der GKV-Zielpopulation ergibt sich folglich unmittelbar aus den geschätzten Unter- und Obergrenzen der 5-Jahresprävalenzen des Lungenkarzinoms. Demnach kann von einer konstanten GKV-Zielpopulation ausgegangen werden (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Schätzung der Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2019-2024

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
ZP	143-918	144-924	145-929	146-934	147-940	149-951
ZP: Zielpopulation						

Die Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2020 bis 2024 ist mit nicht wenigen Unsicherheiten verbunden, da sie von der künftigen Entwicklung der oben aufgeführten Faktoren abhängt. Insbesondere ist davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten mit einer Crizotinib-Vorbehandlung aufgrund der sich schnell verändernden Therapielandschaft deutlich abnehmen wird. Eine Überschätzung der GKV-Zielpopulation ist somit nicht auszuschließen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Brigatinib (Alunbrig®)	162 – 1.040	143 – 918

Begründen Sie die Angaben in unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2017 72,23 Millionen Menschen in Deutschland gesetzlich krankenversichert (92), die Einwohnerzahl betrug im selben Jahr gemäß Statistischem Bundesamt 81,76 Millionen (93). Der Anteil an GKV-Versicherten lag demnach bei 88,3 %.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Brigatinib (Alunbrig®)	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Nicht quantifizierbar	143 – 918

Begründen Sie die Angaben in unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ist für die Zielpopulation im Abschnitt 3.2.4 erläutert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und

Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben aus diesem Abschnitt entstammen einer orientierenden Recherche zur aktuellen Literatur zum ALK-positiven NSCLC bzw. zum Lungenkarzinom im Allgemeinen, einer Analyse von Leitlinien und Empfehlungen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften zum Lungenkarzinom sowie den zuletzt getroffenen Beschlüssen zu Ceritinib und Alectinib im selben Anwendungsgebiet (18, 90).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/14. 2017. [Date Accessed 01.01.2019]; 11. Ausgabe. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia. Lungenkarzinoms, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie ICD10: C34.-Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: November 2018. 2018. [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>.

3. Reinmuth N, Groschel A, Schumann C, Sebastian M, Wiewrodt R, Reck M. Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom. *Pneumologie*. 2018;72(2):138-54.
4. Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):e165-e72.
5. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1881-8.
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
7. Luo SY, Lam DCL. Oncogenic driver mutations in lung cancer. *Translational Respiratory Medicine*. 2013;1(1):6.
8. Vijayalakshmi R, Krishnamurthy A. Targetable “Driver” Mutations in Non Small Cell Lung Cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2011;2(3):178-88.
9. Alamgeer M, Ganju V, Watkins DN. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):394-401.
10. Savas P, Hughes B, Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 5:S579-92.
11. Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, Minari R, Conti A, Friboulet L, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat Rev*. 2018;66:82-94.
12. Liu S, Li S, Hai J, Wang X, Chen T, Quinn MM, et al. Targeting HER2 Aberrations in Non-Small Cell Lung Cancer with Osimertinib. *Clin Cancer Res*. 2018;24(11):2594-604.
13. Pasquini G, Giaccone G. C-MET inhibitors for advanced non-small cell lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(4):363-75.
14. Sgambato A, Casaluze F, Maione P, Gridelli C. Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(1):71-80.
15. Bulbul A, Husain H. First-Line Treatment in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Is There a Best Option? *Frontiers in Oncology*. 2018;8:94.
16. Del Re M, Rofi E, Restante G, Crucitta S, Arrigoni E, Fogli S, et al. Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC. *Oncotarget*. 2018;9(5):6630-43.
17. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36-54.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib. Vom 19. Oktober 2017. 2017. [Date accessed 26.09.2018]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf.
19. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol.* 2014;6:423-32.
 20. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(18):1693-703.
 21. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1105-11.
 22. Morris SW, Naeve C, Mathew P, James PL, Kirstein MN, Cui X, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene.* 1997;14(18):2175-88.
 23. Passaro A, Lazzari C, Karachaliou N, Spitaleri G, Pochesci A, Catania C, et al. Personalized treatment in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: from bench to clinical practice. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6361-76.
 24. Mano H. The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences.* 2015;91(5):193-201.
 25. Tao H, Cai Y, Shi L, Tang J, Liu Z, Wang Z, et al. Analysis of clinical characteristics and prognosis of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and surgically resected lung adenocarcinoma. *Thoracic Cancer.* 2017;8(1):8-15.
 26. Bedi S, Khan SA, AbuKhader MM, Alam P, Siddiqui NA, Husain A. A comprehensive review on Brigatinib – A wonder drug for targeted cancer therapy in non-small cell lung cancer. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2018.
 27. Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol.* 2016;27 Suppl 3:iii4-iii15.
 28. Zhang S, Anjum R, Squillace R, Nadworny S, Zhou T, Keats J, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5527-38.
 29. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115(8):1723-33.
 30. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3673-9.

31. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2013;8(7):823-59.
32. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v103-15.
33. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2015;90(3):528-33.
34. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. *BC Survival.* 2018. [Date Accessed 17.05.2018]. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
35. Karachaliou N, Sosa AE, Barron FB, Gonzalez Cao M, Santarpia M, Rosell R. Pharmacological management of relapsed/refractory NSCLC with chemical drugs. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(3):295-304.
36. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH). Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 1.0. Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
37. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-8.
38. Dong X, Fernandez-Salas E, Li E, Wang S. Elucidation of Resistance Mechanisms to Second-Generation ALK Inhibitors Alectinib and Ceritinib in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Neoplasia (New York, NY).* 2016;18(3):162-71.
39. Kim SY, Kim JS, Park HS, Cho MJ, Kim JO, Kim JW, et al. Screening of brain metastasis with limited magnetic resonance imaging (MRI): clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients. *J Korean Med Sci.* 2005;20(1):121-6.
40. Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, et al. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PloS one.* 2018;13(7):e0201425-e.
41. Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012;118(18):4502-11.

42. Kang HJ, Lim HJ, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Chung JH, et al. Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma. *Respir Med.* 2014;108(2):388-94.
43. Kim DW, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):452-63.
44. Guerin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R, et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ.* 2015;18(4):312-22.
45. Chi A, Komaki R. Treatment of Brain Metastasis from Lung Cancer. *Cancers.* 2010;2(4):2100-37.
46. Hatiboglu MA, Wildrick DM, Sawaya R. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *ecancermedicalsecience.* 2013;7:308.
47. Mehta MP. The controversy surrounding the use of whole-brain radiotherapy in brain metastases patients. *Neuro Oncol.* 2015;17(7):919-23.
48. Sahgal A. Point/Counterpoint: Stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation for patients with a limited number of brain metastases: the current standard of care? *Neuro-Oncology.* 2015;17(7):916-8.
49. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015;10(11):1515-22.
50. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015;10(7):990-1003.
51. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2016;11(1):39-51.
52. Abbott. Vysis ALK Break Apart FISH-Sonden-Kit 2019 [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: <https://www.molecular.abbott/int/de/products/oncology/vysis-alk-break-apart-fish-probe-kit#probe-maps>.
53. Mattsson JSM, Brunnström H, Jabs V, Edlund K, Jirström K, Mindus S, et al. Inconsistent results in the analysis of ALK rearrangements in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:603.
54. von Laffert M, Schirmacher P, Warth A, Weichert W, Büttner R, Huber RM, et al. ALK-Testung beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC): Immunhistochemie (IHC) und/oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)? Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der AG Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e.V. *Pneumologie.* 2016;70(04):277-81.

55. Vendrell JA, Taviaux S, Béganton B, Godreuil S, Audran P, Grand D, et al. Detection of known and novel ALK fusion transcripts in lung cancer patients using next-generation sequencing approaches. *Scientific Reports*. 2017;7:12510.
56. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten. Stand: Dezember 2018. 2018.
57. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
58. Ray S, Dacosta-Byfield S, Ganguli A, Bonthapally V, Teitelbaum A. Comparative analysis of survival, treatment, cost and resource use among patients newly diagnosed with brain metastasis by initial primary cancer. *J Neurooncol*. 2013;114(1):117-25.
59. Wong J, Hird A, Kirou-Mauro A, Napolskikh J, Chow E. Quality of life in brain metastases radiation trials: a literature review. *Current oncology*. 2008;15(5):25-45.
60. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(13):4275-83.
61. Shaw AT, Solomon B. Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(8):2081.
62. Shaw AT, Janne PA, Besse B, Solomon BJ, Blackhall FH, Camidge DR, et al. Crizotinib vs chemotherapy in ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Final survival results from PROFILE 1007. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):9066-.
63. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):874-86.
64. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
65. DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M. Real-world usage and clinical outcomes of alectinib among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. *Onco Targets Ther*. 2018;11:75-82.
66. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1472-82.
67. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4(120):120ra17.
68. Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer*. 2007;57(3):253-60.

69. Metintas M, Ak G, Akcayir IA, Metintas S, Erginel S, Alatas F, et al. Detecting extrathoracic metastases in patients with non-small cell lung cancer: Is routine scanning necessary? *Lung Cancer*. 2007;58(1):59-67.
70. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value in Health*. 2014;17(A 3 2 3 – A 6 8 6).
71. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 9.2017. 2017. [Date Accessed 16.11.2018]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nscL.
72. Bulbul A, Forde PM, Murtuza A, Woodward B, Yang H, Bastian I, et al. Systemic Treatment Options for Brain Metastases from Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(4):156-63.
73. Di Lorenzo R, Ahluwalia MS. Targeted therapy of brain metastases: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(12):781-96.
74. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiation oncology (London, England)*. 2011;6:48-.
75. Owen D, Otterson GA. New treatment options and challenges for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer with brain metastases. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(2):E158-E61.
76. Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, Shu HK, Shim H, Robin AM, et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(4):203-22.
77. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, Jr., et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1807-14.
78. Novello S, Mazieres J, Oh JJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1409-16.
79. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4273-81.
80. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discovery*. 2016;6(10):1118.
81. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:1023-8.

82. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):30-6.
83. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *The journal of supportive oncology.* 2012;10(1):1-9.
84. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2015;16(6):657-70.
85. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *Bmj.* 1998;317(7161):771-5.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ceritinib (Zykadia®). Novartis Pharma GmbH. Modul 4 A. Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2016. [Date Accessed 21.09.2018]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf.
87. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Diagnose: Lunge (C33-C34). Datenstand: 29.11.2017. 2017 [Date Accessed: 10.01.2019]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
88. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. [Date Accessed 14.01.2019]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
89. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Datensätze aus dem Zeitraum 2000-2014. 2016. [Date Accessed 17.05.2018]. Available from: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/LungeBarlagBlum_Fachvortrag_20160223_Final_korr.pdf.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Ceritinib Beschluss vom: 16. März 2017 / 19. Oktober 2017. 2017. [Date Accessed 11.01.2019]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-264/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ceritinib_D-259.pdf.
91. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Überleben, Absolute Rate in Prozent in Deutschland. Diagnose: Lunge (C33-C34). Datenstand: 29.11.2017. 2017 [Date Accessed: 14.01.2019]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html;jsessionid=38DA91CA92B684828D1BB3B94C7924EA.2_cid363.
92. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2018. 2018. [Date accessed 15.11.2018]. Available from:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf.

93. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung. 2015. [Date Accessed 08.06.2018]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf;jsessionid=63204E1DB7077EC5F746521340CB6A31.InternetLive2?__blob=publicationFile.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Behandlungstag 1-7: 90 mg täglich Behandlungstag 8-365: 180 mg täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Kontinuierliche, orale Applikation von 450 mg täglich	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Quellen: Brigatinib Fachinformation (1), Ceritinib Fachinformation (2)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 werden die Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Brigatinib sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib dargestellt.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und die daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen (1, 2).

Da in den Fachinformationen keine Angaben zu der maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht werden, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr normiert. Die einheitliche Darstellung ermöglicht darüber hinaus einen direkten Vergleich der Behandlungskosten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Behandlungstag 1-7: 90 mg täglich Behandlungstag 8-365: 180 mg täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Kontinuierliche, orale Applikation von 450 mg täglich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Quellen: Brigatinib Fachinformation (1), Ceritinib Fachinformation (2)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	365	Behandlungstag 1-7: 90 mg täglich Behandlungstag 8-365: 180 mg täglich	7 Tabletten à 90 mg, 358 Tabletten à 180 mg 65.070 mg (DDD: 0,18 g)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	365	450 mg 3 Hartkapseln à 150 mg täglich	1.095 Tabletten à 150 mg 164.250 mg (DDD: 0,45 g)
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; DDD: Defined Daily Dose Quellen: Brigatinib Fachinformation (1), Ceritinib Fachinformation (2), Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen (3)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresverbrauchs pro Patient erfolgte anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-18).

Brigatinib

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Brigatinib in einer täglichen Dosierung von zunächst 90 mg an den ersten 7 Behandlungstagen eingenommen gefolgt von 180 mg täglich kontinuierlich.

Im ersten Jahr beträgt der Jahresverbrauch pro Patient daher 65,07 g ($7 * 90 \text{ mg} + 358 * 180 \text{ mg}$).

In der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Klassifikation (ATC-Klassifikation) mit definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) der WHO sowie beim wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) sind zum aktuellsten Stand keine DDD angegeben (3, 4). Auf Basis der Erhaltungsdosis von Brigatinib lassen sich ein täglicher Verbrauch und eine entsprechende DDD in Höhe von 0,18 g berechnen (eigene Berechnung Tabelle 3-18).

Ceritinib

Entsprechend den Angaben der Fachinformation wird Ceritinib in einer täglichen Dosierung von 450 mg (3 Kapseln à 150 mg) eingenommen (2). Bei einer kontinuierlichen Applikation über ein Jahr beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 164,25 g oder 1.095 Hartkapseln à 150 mg. Das WIdO gibt die DDD für Ceritinib mit 0,45 g an (3).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Brigatinib	1.418,16 € (1 Packung mit 7 Hartkapseln à 90 mg)	1.338,48 €
	7.333,08 € (1 Packung mit 28 Hartkapseln à 180 mg)	6.915,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ceritinib	5.504,20 € (1 Packung mit 90 Hartkapseln à 150 mg)	5.502,43 €
Ref.: Lauer Fischer, Stand: 15.01.2019 (5-7)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenabgabepreise wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 15. Januar 2019 entnommen (5-7). Dabei wurde jeweils die günstigste Packung herangezogen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Die der GKV entstehenden Kosten wurden berechnet unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V.

Brigatinib

Der Apothekenabgabepreis von Brigatinib (Alunbrig[®]) bei einer Packungsgröße von 7 Hartkapseln und einer Wirkstärke von 90 mg pro Kapsel beträgt mit Stand zum 15.01.2019 1.418,16 € (inkl. 19% MwSt.) und 7.333,08 € bei einer Packungsgröße von 28 und einer Wirkstärke von 180 mg pro Kapsel. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 1.338,48 € für die GKV, respektive 6.915,79 €

Tabelle 3-20: Brigatinib 90 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Brigatinib* 90 mg Hartkapseln 7 Stück	
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.113,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.418,16 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	77,91 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	1.338,48 €
* Alunbrig Ref.: Lauer Fischer, Stand: 15.01.2019 (6, 7)	

Tabelle 3-21: Brigatinib 180 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Brigatinib* 180 mg Hartkapseln 28 Stück	
Herstellerabgabepreis (ApU)	5.936,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	7.333,08 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	415,52 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	6.915,79 €
* Alunbrig Ref.: Lauer Fischer, Stand: 15.01.2019 (6, 7)	

Ceritinib

Der Apothekenabgabepreis von Ceritinib (Zykadia®) bei einer Packungsgröße von 90 Hartkapseln und einer Wirkstärke von 150 mg pro Kapsel beträgt am 15.01.2019 5.504,20 € (inkl. 19% MwSt.). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß §130 Abs. 1 SGB V und §130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis von 5.502,43 € für die GKV.

Tabelle 3-22: Ceritinib 150 mg: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

Ceritinib 150 mg Hartkapseln 90 Stück	
Herstellerabgabepreis (ApU)	4.443,90 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	5.504,20 €
abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V]	0 €
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V]	1,77 €
Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	5.502,43 €
*Zykadia (Novartis) Ref.: Lauer Fischer, Stand: 15.01.2019 (5)	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Bilirubin: EBM-GOP 32058	Vor Behandlungsbeginn und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	16
		GOT: EBM-GOP 32069	Vor Behandlungsbeginn und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	16
		GPT: EBM-GOP 32070	Vor Behandlungsbeginn und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	16
		Glukose: EBM-GOP 32057	1-mal pro Monat	12
		Alpha-Amylase: EBM-GOP 32072	1-mal pro Monat	12
		Lipase: EBM-GOP 32073	1-mal pro Monat	12
		Kreatinphosphokinase (CPK, CK): EBM-GOP 32074	1-mal pro Monat	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Bilirubin: EBM-GOP 32058	Vor Behandlungsbeginn und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	16
		GOT: EBM-GOP	Vor Behandlungsbeginn	16

		32069	und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	
		GPT: EBM-GOP 32070	Vor Behandlungsbeginn und danach in den ersten 3 Monaten alle zwei Wochen, danach 1-mal pro Monat	16
		Glukose: EBM-GOP 32057	1-mal pro Monat	12
		Alpha-Amylase: EBM-GOP 32072	1-mal pro Monat	12
		Lipase: EBM-GOP 32073	1-mal pro Monat	12
		Kalium: EBM-GOP 32081	1-mal pro Monat	12
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung, EBM-GOP 13250)	1-mal pro Quartal	4
<p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung</p> <p>Ref.: KBV 2019 (8-16)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformationen sind sowohl für Brigatinib als auch für Ceritinib zusätzliche GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) erforderlich (1, 2).

Brigatinib

Die Fachinformation von Brigatinib sieht vor, dass vor Behandlungsbeginn sowie alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate und danach in monatlichen Abständen Leberfunktionstests (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Gesamt-Bilirubin) durchgeführt werden solle (EBM-Ziffern 32069, 32070, 32058) (10-12). Darüber hinaus wird eine regelmäßige Überwachung der Laborparameter Glukose, Amylase, Lipase und Kreatinphosphokinase (CPK, CK) empfohlen, um arzneimittelinduzierte Hyperglykämien, pankreatische Toxizitäten, sowie muskuläre Beschwerden auszuschließen

(EBM-Ziffern: 32057, 32072, 32073, 32074) (9, 13-15). Für die genannten Laboruntersuchungen wird eine Erhebung auf monatlicher Basis unterstellt.

Ceritinib

Gemäß der Fachinformation zu Ceritinib sollten vor Behandlungsbeginn sowie alle 2 Wochen während der ersten drei Behandlungsmonate und danach in monatlichen Abständen Leberfunktionstests (AST, ALT und Gesamt-Bilirubin) durchgeführt werden. Diese sind in den EBM-Ziffern 32069, 32070 sowie 32058 abgebildet (10-12). Weiterhin empfiehlt die Fachinformation zu Ceritinib in Laboruntersuchungen in regelmäßigen Abständen die Parameter Glukose, Amylase, Lipase und Kalium zu erheben. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Laboruntersuchungen regelmäßig einmal pro Monat durchgeführt werden (EBM-Ziffern: 32057, 32072, 32073, 32081) (9, 13, 14, 16). Um arzneimittelinduzierte Bradykardie auszuschließen, sollte weiterhin regelmäßig ein EKG durchgeführt werden. Es wird angenommen, dass diese Untersuchung zusammen mit den anderen notwendigen monatlichen Untersuchungen erfolgt. Sie fällt daher für alle Patienten zwar monatlich an, wird aber mit der internistischen Zusatzpauschale nur einmal pro Quartal abgerechnet (EBM-Ziffer: 13250) (8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bilirubin: EBM-GOP 32058	0,25
GOT: EBM-GOP 32069	0,25
GPT: EBM-GOP 32070	0,25
Glukose: EBM-GOP 32057	0,25
Alpha-Amylase: EBM-GOP 32072	0,40
Lipase: EBM-GOP 32073	0,40
Kreatinphosphokinase (CPK, CK): EBM-GOP 32074	0,25
Kalium: EBM-GOP 32081	0,25
EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung, EBM-GOP 13250)	16,99
CK, CPK: Kreatinphosphokinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung	
Ref.: KBV 2019 (8-16)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Fassung mit Wirkung vom 01.01.2019 (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Bilirubin: EBM-GOP 32058	4,00	2.124,00 (531 Patienten im Mittel) 572,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 3.672,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		GOT: EBM- GOP 32069	4,00	2.124,00 (531 Patienten im Mittel) 572,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 3.672,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		GPT: EBM-GOP 32070	4,00	2.124,00 (531 Patienten im Mittel) 572,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 3.672,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Glukose: EBM- GOP 32057	3,00	1.593,00 (531 Patienten im Mittel) 429,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 2.754,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Alpha-Amylase: EBM-GOP 32072	4,80	2.548,80 (531 Patienten im Mittel) 686,40

				(Untergrenze: 143 Patienten) 4.406,40 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Lipase: EBM-GOP 32073	4,80	2.548,80 (531 Patienten im Mittel) 686,40 (Untergrenze: 143 Patienten) 4.406,40 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Kreatinphosphokinase (CPK, CK): EBM-GOP 32074	3,00	1.593,00 (531 Patienten im Mittel) 429,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 2.754,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Summe	27,60	14.655,60 (531 Patienten im Mittel) 3.946,80 (Untergrenze: 143 Patienten) 25.336,80 (Obergrenze: 918 Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Bilirubin: EBM-GOP 32058	4,00	2.124,00 (531 Patienten im Mittel) 572,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 3.672,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		GOT: EBM-GOP 32069	4,00	2.124,00 (531 Patienten im Mittel) 572,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 3.672,00 (Obergrenze: 918 Patienten)

		GPT: EBM-GOP 32070	4,00	2.124,00 (531 Patienten im Mittel) 572,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 3.672,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Glukose: EBM-GOP 32057	3,00	1.593,00 (531 Patienten im Mittel) 429,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 2.754,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Alpha-Amylase: EBM-GOP 32072	4,80	2.548,80 (531 Patienten im Mittel) 686,40 (Untergrenze: 143 Patienten) 4.406,40 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Lipase: EBM-GOP 32073	4,80	2.548,80 (531 Patienten im Mittel) 686,40 (Untergrenze: 143 Patienten) 4.406,40 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Kalium: EBM-GOP 32081	3,00	1.593,00 (531 Patienten im Mittel) 429,00 (Untergrenze: 143 Patienten) 2.754,00 (Obergrenze: 918 Patienten)
		EKG (Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung, EBM- GOP 13250)	67,96	36.086,76 (531 Patienten im Mittel) 9.718,28 (Untergrenze: 143 Patienten) 62.387,28

				(Obergrenze: 918 Patienten)
		Summe	95,56	50.742,36 (531 Patienten im Mittel) 13.665,08 (Untergrenze: 143 Patienten) 87.724,08 (Obergrenze: 918 Patienten)
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ; CK, CPK: Kreatinphosphokinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase Ref.: (17)				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brigatinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Kosten Arzneimittel 89.761,80	47.663.515,80 (531 Patienten im Mittel) 12.835.937,40 (Untergrenze: 143 Patienten) 82.401.332,40 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen 27,60	14.655,60 (531 Patienten im Mittel) 3.946,80 (Untergrenze: 143 Patienten) 25.336,80 (Obergrenze: 918 Patienten)
Summe		89.789,40	47.678.171,40 (531 Patienten im Mittel) 12.839.884,20 (Untergrenze: 143 Patienten) 82.426.669,20 (Obergrenze: 918 Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ceritinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.	Kosten Arzneimittel 66.946,23	35.548.448,13 (531 Patienten im Mittel) 9.573.310,89 (Untergrenze: 143 Patienten) 61.456.639,14 (Obergrenze: 918 Patienten)
		Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen 95,56	50.742,36 (531 Patienten im Mittel) 13.665,08 (Untergrenze: 143 Patienten)

			87.724,08 (Obergrenze: 918 Patienten)
Summe	67.041,79		35.599.190,49 (531 Patienten im Mittel) 9.586.975,97 (Untergrenze: 143 Patienten) 61.544.363,22 (Obergrenze: 918 Patienten)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 sowie Abschnitt 3.2.5, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

Die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt ergeben sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient und werden im Folgenden hergeleitet.

Brigatinib

Laut Fachinformation ist die Behandlung mit Brigatinib mit einer 7-tägigen Einnahme von 90 mg Filmtabletten einzuleiten. Im Anschluss an die erste Behandlungswoche wird die Tagesdosis auf 180 mg erhöht (1). Dementsprechend verbraucht jeder Patient zu Beginn der Behandlung eine Packung mit 7 x 90 mg Filmtabletten, deren Kosten sich inklusive Rabatte auf 1.338,48 € beziffert. Nach der Dosis-Erhöhung werden Packungen mit 28 Filmtabletten zu 180 mg verwendet, die inklusive Rabatte 6.915,79 € Kosten für die GKV verursachen. Pro Jahr verbraucht jeder Patient 12,79 dieser Packungen. Daraus ergeben sich Kosten für Brigatinib pro Jahr und Patient von 89.761,80 €

Zusätzlich entstehen der GKV bei einer Behandlung mit Brigatinib Jahreskosten in Höhe von 27,60 € pro Patient, wie in Abschnitt 3.3.4 hergeleitet, so dass sich die der GKV entstehenden Gesamtkosten einer Brigatinib Behandlung auf 89.789,40 € belaufen.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beziffert sich auf 143 – 918, so dass sich Kosten von 12.839.884,20 – 82.426.669,20 € ergeben.

Ceritinib

Die in der Fachinformation empfohlene Tagesdosis Ceritinib beträgt 450 mg, was der täglichen Einnahme von drei Hartkapseln zu 150 mg entspricht (2). Dementsprechend ergibt sich ein Jahresverbrauch von 12,17 Packungen zu 90 Hartkapseln pro Patient. Inklusive Rabatte belaufen sich die GKV-Kosten für eine Packung Ceritinib auf 5.502,43 €. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten für Ceritinib pro Patient von 66.946,23 €

Zusätzlich entstehen der GKV bei einer Behandlung mit Ceritinib Jahreskosten in Höhe von 95,56 € pro Patient, wie in Abschnitt 3.3.4 hergeleitet, so dass sich die der GKV entstehenden Gesamtkosten einer Ceritinib Behandlung auf 67.041,79 € belaufen.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beziffert sich auf 143 – 918, so dass sich Kosten von 9.586.975,97 – 61.544.363,22 € ergeben.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Schätzung der Versorgungsanteile für Brigatinib innerhalb des Anwendungsgebietes wurde eruiert, inwieweit die Leitlinienempfehlungen im Hinblick auf die molekularpathologische Testung und den Einsatz zielgerichteter Therapien im Versorgungsalltag umgesetzt werden.

Leitlinienempfehlungen

Die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC hat sich in den vergangenen Jahren stark gewandelt. Dies ist vor allem durch die Identifikation molekulargenetischer Subtypen des NSCLC bedingt, die zielgerichtet behandelt werden können (18). Die zielgerichtete Behandlung des ALK-positiven NSCLC setzt voraus, dass die ALK-Translokation mittels molekularpathologischer Testung nachgewiesen wurde. Gemäß S3-Leitlinie soll die molekularpathologische Diagnostik vor Beginn der Erstlinientherapie von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplattenepithelialen NSCLC durchgeführt werden. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie- bzw. Leichtrauchern (19).

Versorgungsanteile für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Nach Ergebnissen aus dem prospektiven Studienregister CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients) wird die empfohlene molekularbiologische Testung im Versorgungsalltag in der Mehrzahl der Fälle angewandt. Die Testrate für den Nachweis einer ALK-Translokation betrug bei Patienten mit einem nichtplattenepithelialen NSCLC vor Beginn der Erstlinientherapie

73,8 % (1.279 von 1.732 Patienten), bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom 21,8 % (103/472) (20).

Im Hinblick auf die Therapiewahl beim ALK-positiven NSCLC zeigt eine aktuelle Auswertung des Therapiemonitor NSCLC ALK+, dass nach Crizotinib-Versagen überwiegend ALK-Inhibitoren der zweiten Generation als Folgebehandlung eingesetzt werden. Der Therapiemonitor NSCLC ALK+ des Marktforschungsinstituts OncologyInformationService ist eine klinisch epidemiologische Datenbank auf Basis retrospektiver Dokumentation, welche eine Abbildung der Therapieverläufe in dieser Indikation ermöglicht. Für diese deutschlandweite Erhebung wurde eine repräsentative Stichprobe sowohl ambulanter als auch stationärer Einrichtungen gebildet.

Von 76 Behandlungen entfielen 55 auf einen ALK-Inhibitor der zweiten Generation (72,3%) (35 auf Alectinib (46,1 %) und 20 auf Ceritinib (26,3 %)), 12 auf Chemotherapie (15,8 %) und 9 auf weitere Therapien (11,8 %) (21). Demnach ist eine erfolgreiche Implementierung der Leitlinienempfehlungen im Versorgungsalltag zu konstatieren.

Die aktuelle Auswertung der Therapieverläufe vom 3. Quartal 2017 bis zum 2. Quartal 2018 umfasste 231 NSCLC ALK+ Patienten aus 39 Behandlungszentren, darunter 4 Lungenfachkliniken, 2 Universitätskliniken, 10 nicht-universitäre Kliniken, 8 Klinikgebundene Medizinische Versorgungszentren sowie 12 niedergelassene onkologische Praxen und 3 Praxisgebundene Medizinische Versorgungszentrum, mit einer Behandlungsentscheidung zum NSCLC IIIb/IV ALK+ im 3. Quartal 2017 bis zum Ende des 2. Quartals 2018. Die Zusammensetzung der Stichprobe wurde entsprechend der Verteilung der behandelten NSCLC ALK+ Prävalenz auf die Therapieeinrichtungen, der regionalen Bevölkerungsdichte sowie der regionalen Versorgungsstruktur festgelegt. Die in der Patientenakte vorhandenen demographischen und klinischen Daten wurden anonymisiert und retrospektiv in einem Online-Dokumentationsbogen erhoben. Die dokumentierenden Einrichtungen haben alle NSCLC ALK+ Patienten dokumentiert, die im untersuchten Zeitraum eine Therapie des NSCLC ALK+ im Stadium IIIb/IV erhielten. Alle Therapieschritte wurden retrospektiv bis zur Erstdiagnose dokumentiert.

Versorgungsanteile für Brigatinib

Wie diese aktuelle epidemiologische Erhebung zeigt, stellt die Behandlung mit einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation die Therapie der Wahl nach Crizotinib-Versagen dar. Gleichzeitig ist jedoch anzunehmen, dass auch künftig nicht alle Patienten getestet und dementsprechend auch nicht zielgerichtet behandelt werden. Darüber hinaus wird ein nicht unerheblicher Anteil an ALK-positiven NSCLC-Patienten in klinischen Studien eingeschlossen sein, sodass diese nicht für den Einsatz von Brigatinib in der Routineversorgung infrage kommen.

Eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Brigatinib ist mit großer Unsicherheit behaftet.

Ausgehend von den Angaben zur Zielpopulation in Kapitel 3.2.3 bzw. 3.2.4 und den beschriebenen Erkenntnissen zum Versorgungsalltag läge ein plausibler Versorgungsanteil vermutlich im Bereich von 30 – 60 %.

Für die GKV-Zielpopulation wurde für das Jahr 2019 eine Spanne von 143 bis 918 Patienten berechnet. Bei Anwendung dieses Versorgungsanteils auf die zu erwartende Größe der GKV-Zielpopulation ergibt sich eine maximale Spanne von 43 bis 551 Patienten, die in 2019 mit Brigatinib behandelt werden.

Versorgungsbereich

Im Rahmen der beschriebenen Marktforschung wurde gezeigt, dass nahezu alle ALK-positiven Patienten im ambulanten Bereich behandelt werden. Von den insgesamt 231 Patienten wurden 209 (90,5 %) mit Therapiebeginn ausschließlich ambulant behandelt, bei 17 Patienten (7,4 %) wurde die Behandlung stationär begonnen und ambulant fortgesetzt und lediglich vier Patienten (1,7 %) wurden für die Behandlung stationär aufgenommen. Für einen Patienten (0,4 %) liegen bezüglich des Versorgungsbereichs keine Angaben vor (21).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 präsentierten Kostenberechnungen für die Jahrestherapiekosten von Brigatinib reduzieren sich bei Anwendung des erwarteten Versorgungsanteils mit einer maximalen Spanne von 43 bis 551 Patienten von 12.839.884,20 – 82.426.669,20 € auf 3.860.944,20 €– 49.473.959,40 €

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zu Dosierung und Behandlungsschema von Brigatinib und Ceritinib sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen worden. Packungspreise und hieraus resultierende GKV-Kosten wurden mit dem Stand 15.01.2019 gemäß Angaben aus der Lauer-Taxe berechnet. Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten wurden auf Basis der individuellen Fachinformationen von Brigatinib und Ceritinib identifiziert. Individuelle Punktwerte einzelner GKV-Leistungen wurden dem EBM der KBV entnommen (Stand: 01.01.2019). Die Angaben zu den Defined Daily Doses (DDD) für Brigatinib beruhen auf eigenen Berechnungen, da es aktuell weder von der WHO noch dem Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) gültige Angaben gibt. Die Angaben zu den DDD für Ceritinib wurden vom WIdO bezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten. Stand: Dezember 2018. 2018.
2. Novartis Pharma. Fachinformation Zykadia® 150mg Hartkapseln. Stand: Juli 2018. 2018. [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: www.fachinfo.de.
3. WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: <https://www.wido.de/aml/atc-code.html>.
4. WHO. ATC/DDD Index Brigatinib. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: <https://www.whocc.no/atc-ddd-index/>.
5. Lauer-Taxe. ZYKADIA 150mg Hartkapseln WEBAPO InfoSystem. Stand 15.01.2019. 2019. [Date Accessed 11.01.2019]. Available from: <http://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-InfoSystem.aspx>.
6. Lauer-Taxe. ALUNBRIG 180 mg Filmtabletten WEBAPO InfoSystem. Stand 15.01.2019. 2019. [Date Accessed 11.01.2019]. Available from: <http://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-InfoSystem.aspx>.

7. Lauer-Taxe. ALUNBRIG 90 mg Filmtabletten WEBAPO InfoSystem. Stand 15.01.2019. 2019. [Date Accessed 11.01.2019]. Available from: <http://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-InfoSystem.aspx>.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 13250 - Zusatzpauschale fachinternistische Behandlung. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 32057 - Glukose. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 32058 - Bilirubin. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 32069 - GOT. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 32070 - GPT. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 32072 - Alpha-Amylase. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 32073 - Lipase. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 32074 - Creatinkinase (CK). 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM - 32081 - Kalium. 2019. [Date Accessed 10.01.2019]. Available from: www.kbv.de.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Ceritinib Beschluss vom: 16. März 2017 / 19. Oktober 2017. 2017. [Date Accessed 11.01.2019]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-264/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ceritinib_D-259.pdf.
18. Sgambato A, Casaluce F, Maione P, Gridelli C. Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(1):71-80.
19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH). Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 1.0. Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. [Date Accessed 01.01.2019]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
20. Griesinger F, Eberhardt WEE, Nusch A, Reiser M, Bernhardt C, Marschner N, et al. 1428PTesting for and frequency of molecular alterations in patients with advanced NSCLC in Germany. Results from the prospective German registry CRISP (AIO-TRK-0315). *Annals of Oncology.* 2018;29(suppl_8):mdy292.050-mdy292.050.
21. OncologyInformationService (O.I.s) Lenka Kellermann. TherapieMonitor NSCLC ALK+. Stand 2017 - Q2 2018. 2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden aus der deutschen Fachinformation zu Brigatinib (Alunbrig[®]) übernommen (1).

Anwendungsgebiet

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Alunbrig beträgt in den ersten 7 Tagen einmal täglich 90 mg, danach einmal täglich 180 mg.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte solange weitergeführt werden, wie ein klinischer Nutzen zu erkennen ist.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn die Einnahme von Alunbrig 14 Tage oder länger aus anderen Gründen als Nebenwirkungen unterbrochen wird, sollte die Behandlung 7 Tage mit einmal täglich 90 mg fortgesetzt werden, bevor sie auf die zuvor verträgliche Dosis erhöht wird. Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wird oder Erbrechen nach der Einnahme auftritt, sollte keine weitere Dosis verabreicht werden, sondern die nächste Dosis sollte zum geplanten Zeitpunkt eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Eine Unterbrechung der Einnahme bzw. eine Verringerung der Dosis kann je nach der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein.

Die Dosismodifikationen von Alunbrig sind in Tabelle 3-27 zusammengefasst.

Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der Patient die einmal tägliche Einnahme von 60 mg nicht verträgt.

Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisreduktions-Stufen für Alunbrig

Dosis	Dosisreduktions-Stufen		
	erstmalig	zweimalig	drittmalig
Einmal täglich 90 mg (in den ersten 7 Tagen)	auf 60 mg einmal täglich reduzieren	dauerhaft absetzen	nicht zutreffend
Einmal täglich 180 mg	auf 120 mg einmal täglich reduzieren	auf 90 mg einmal täglich reduzieren	auf 60 mg einmal täglich reduzieren

Die Empfehlungen zu Dosismodifikationen bei Alunbrig zur Behandlung von Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-28 zusammengefasst.

Tabelle 3-28: Bei Alunbrig empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen

Unerwünschte Reaktion	Schweregrad*	Dosismodifikation
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Tritt das Ereignis während der ersten 7 Behandlungstage ein, sollte die Einnahme von Alunbrig bis zum Erreichen des Ausgangszustands unterbrochen werden, dann bei gleicher Dosis wieder aufgenommen und die Dosis nicht auf einmal täglich 180 mg erhöht werden. • Tritt die ILD/Pneumonitis nach den ersten 7 Behandlungstagen ein, sollte die Einnahme von Alunbrig unterbrochen werden, bis der Ausgangszustand wieder erreicht ist und dann die gleiche Dosis wieder eingenommen werden. • Wenn ILD/Pneumonitis erneut auftritt, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Tritt die ILD/Pneumonitis während der ersten 7 Behandlungstage ein, sollte die Einnahme von Alunbrig unterbrochen werden, bis der Ausgangszustand wieder erreicht ist, dann die nächstniedrige Dosis (s. Tabelle 3-27) wieder eingenommen und die Dosis nicht mehr auf einmal täglich 180 mg erhöht werden. • Tritt die ILD/Pneumonitis nach den ersten 7 Behandlungstagen ein, sollte Alunbrig abgesetzt werden, bis der Ausgangszustand wieder erreicht ist. Die Einnahme von Alunbrig sollte mit der nächstniedrigen Dosis wie in Tabelle 3-27 beschrieben wieder aufgenommen werden. • Wenn ILD/Pneumonitis erneut auftritt, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden
Hypertonie	Hypertonie Grad 3 (systolisch \geq 160 mmHg oder diastolisch \geq 100 mmHg, ärztliche Intervention ist angezeigt, mehr als ein blutdrucksenkendes Arzneimittel oder eine intensivere Behandlung als bislang sind angezeigt)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig sollte bis zur Besserung der Hypertonie auf Grad \leq 1 (systolisch $<$ 140 mmHg und diastolisch $<$ 90 mmHg) abgesetzt und dann in der gleichen Dosis wieder eingenommen werden. • Tritt eine Hypertonie Grad 3 erneut auf, sollte Alunbrig solange nicht eingenommen werden, bis der Bluthochdruck auf Grad \leq 1 gesenkt wurde, dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen oder dauerhaft abgesetzt werden
	Hypertonie Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention ist angezeigt)	<ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig sollte bis zur Besserung der Hypertonie auf Grad \leq 1 (systolisch $<$ 140 mmHg und diastolisch $<$ 90 mmHg) abgesetzt und dann mit der nächstniedrigen Dosis (s. Tabelle 3-27) wieder eingenommen bzw. Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden. • Tritt eine Hypertonie Grad 4 erneut auf, sollte Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.

Unerwünschte Reaktion	Schweregrad*	Dosismodifikation
Bradykardie (Puls < 60 Schläge/min)	Symptomatische Bradykardie	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden, bis eine asymptomatische Bradykardie oder ein Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wird. Wenn ein Begleitmedikament, von dem bekannt ist, dass es eine Bradykardie verursacht, identifiziert und abgesetzt bzw. dessen Dosis angepasst wurde, sollte die Einnahme von Alunbrig in der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden, nachdem eine asymptomatische Bradykardie oder eine Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wurde. Wird kein Begleitmedikament, von dem bekannt ist, dass es eine Bradykardie verursacht, identifiziert, oder werden die eine Bradykardie mitverursachenden Arzneimittel nicht abgesetzt bzw. nicht in veränderter Dosierung gegeben, sollte die Einnahme von Alunbrig mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen werden, nachdem eine asymptomatische Bradykardie oder ein Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wurde.
	Bradykardie mit lebensbedrohlichen Folgen, dringende Intervention indiziert	<ul style="list-style-type: none"> Wenn ein mitverursachendes Begleitmedikament festgestellt und abgesetzt bzw. dessen Dosis angepasst wurde, sollte die Einnahme von Alunbrig in der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen werden, nachdem eine asymptomatische Bradykardie oder ein Ruhepuls von 60 Schlägen/min oder mehr erreicht wurde; mit intensiver Überwachung, nach klinischer Maßgabe. Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn kein mitverursachendes Begleitmedikament identifiziert wird. Alunbrig sollte bei erneutem Auftreten dauerhaft abgesetzt werden
Erhöhte CPK-Werte	Erhöhte CPK-Werte Grad 3 (> 5,0 × ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn erneut erhöhte CPK-Werte Grad 3 auftreten, sollte Alunbrig unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder eingenommen werden.
	Erhöhte CPK-Werte Grad 4 (> 10,0 × ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen werden.

Unerwünschte Reaktion	Schweregrad*	Dosismodifikation
Erhöhte Lipase- oder Amylasewerte	Erhöhung der Lipase- oder Amylasewerte Grad 3 ($> 2,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn erneut erhöhte Lipase- oder Amylasewerte Grad 3 auftreten, sollte Alunbrig unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder eingenommen werden.
	Erhöhung der Lipase- oder Amylasewerte Grad 4 ($> 5,0 \times \text{ULN}$)	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen werden.
Hepatotoxizität	Erhöhung der Alanin Aminotransferase-(ALT) oder Aspartat-Aminotransferase-Werte (AST) Grad 3 ($> 5,0 \times \text{ULN}$) oder darüber mit Bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis der Ausgangswert oder $3 \times \text{ULN}$ oder darunter erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen werden.
	Erhöhung der ALT oder AST Grad 2 ($> 3 \times \text{ULN}$) oder darüber bei gleichzeitiger Gesamt-Bilirubin-Erhöhung $> 2 \times \text{ULN}$ in Abwesenheit von Cholestase oder Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Hyperglykämie	Grad 3 (über 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) oder höher	<ul style="list-style-type: none"> Wenn selbst bei optimaler medizinischer Behandlung keine adäquate Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht werden kann, sollte die Einnahme von Alunbrig solange unterbrochen werden, bis eine adäquate Einstellung erreicht ist. Liegen die Werte wieder im Normbereich, kann die Einnahme von Alunbrig entweder mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen oder Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.
Sehstörungen	Grad 2 oder 3	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte unterbrochen werden bis Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen werden.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Unerwünschte Reaktion	Schweregrad*	Dosismodifikation
Weitere Nebenwirkungen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn das Ereignis Grad 3 erneut auftritt, sollte die Einnahme von Alunbrig bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der nächstniedrigen Dosis (siehe Tabelle 3-27) wieder aufgenommen oder Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Die Einnahme von Alunbrig sollte bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-27 wieder aufgenommen werden. Wenn das Ereignis Grad 4 erneut auftritt, sollte die Einnahme von Alunbrig bis zum Erreichen des Ausgangswerts unterbrochen und dann mit der nächstniedrigen Dosis (siehe Tabelle 3-27) wieder aufgenommen oder Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.
CPK = Kreatinphosphokinase; ULN = Obergrenze des Normalwerts		

* Gradeinteilung gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die begrenzten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alunbrig bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber deuten darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zu Patienten über 85 Jahren vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A) oder einer mittelschweren Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation B) ist keine Dosisanpassung von Alunbrig erforderlich. Eine reduzierte Anfangsdosis von einmal täglich 60 mg während der ersten 7 Tage, dann einmal täglich 120 mg wird für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Alunbrig erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) wird in den ersten 7 Tagen eine reduzierte Anfangsdosis von einmal täglich 60 mg empfohlen, dann einmal täglich 90 mg (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit einer schweren

Nierenfunktionsstörung sollten insbesondere in der ersten Woche engmaschig auf neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome (z. B. Dyspnoe, Husten usw.) überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten könnten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alunbrig bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Alunbrig ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollten im Ganzen und mit Wasser geschluckt werden. Alunbrig kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Grapefruit oder Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Brigatinib erhöhen und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pulmonale Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt werden, können schwere, lebensbedrohliche und tödliche pulmonale Nebenwirkungen auftreten, einschließlich solcher mit Symptomen, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die meisten pulmonalen Nebenwirkungen in den Lungen wurden in den ersten 7 Tagen der Behandlung beobachtet. Pulmonale Nebenwirkungen Grad 1 und 2 verschwanden mit Unterbrechung der Behandlung oder Dosismodifikation. Ein höheres Alter und kürzere Intervalle (weniger als 7 Tage) zwischen der letzten Verabreichung von Crizotinib und der ersten Verabreichung von Alunbrig waren unabhängig voneinander mit einer Zunahme dieser pulmonalen Nebenwirkungen verbunden. Diese Faktoren sollten bei der Einleitung einer Behandlung mit Alunbrig berücksichtigt werden. Patienten mit einer Vorgeschichte einer Interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) oder medikamenteninduzierter Pneumonitis waren von der Zulassungsstudie ausgeschlossen.

Bei einigen Patienten trat später im Lauf der Behandlung mit Alunbrig eine Pneumonitis auf.

Die Patienten sollten insbesondere in der ersten Behandlungswoche auf neue oder sich verschlechternde Symptome der Atemwege (z. B. Dyspnoe, Husten etc.) überwacht werden. Anzeichen einer Pneumonitis bei Patienten mit sich verschlechternden Symptomen der Atemwege sollten umgehend abgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pneumonitis sollte die Einnahme von Alunbrig unterbrochen werden und der Patient auf andere Ursachen der Symptome hin untersucht werden (z. B. Lungenembolie, Tumorprogression und infektiöse Pneumonie). Die Dosis sollte entsprechend geändert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Bluthochdruck trat bei mit Alunbrig behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Alunbrig regelmäßig überwacht werden. Eine Hypertonie sollte gemäß den Standardrichtlinien zur Einstellung des Blutdrucks behandelt werden. Die Herzfrequenz sollte bei Patienten, bei denen die gleichzeitige Gabe eines Arzneimittels, von dem bekannt ist, dass es Bradykardie verursacht, nicht vermieden werden kann, häufiger überwacht werden. Bei schwerer Hypertonie (\geq Grad 3) sollte die Einnahme von Alunbrig solange unterbrochen werden, bis sich die Hypertonie auf Grad 1 oder zum Ausgangswert verbessert hat. Die Dosis sollte entsprechend geändert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bradykardie

Bradykardie trat bei mit Alunbrig behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei der Anwendung von Alunbrig in Kombination mit anderen Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie Bradykardie verursachen, ist Vorsicht geboten. Herzfrequenz und Blutdruck sollten regelmäßig überwacht werden.

Wenn eine symptomatische Bradykardie auftritt, sollte die Behandlung mit Alunbrig unterbrochen und gleichzeitig eine Begleitmedikation auf Wirkstoffe überprüft werden, die bekannterweise eine Bradykardie verursachen können. Nach Abklingen der Symptome sollte die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei einer lebensbedrohlichen Bradykardie, wenn keine Begleitmedikation gefunden wird, die bekanntermaßen eine Bradykardie verursacht, oder bei einem Rezidiv, muss die Behandlung mit Alunbrig unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sehstörungen

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten Sehstörungen als Nebenwirkung auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Sehbeschwerden zu melden. Bei Auftreten neuer oder Verschlechterung bestehender Sehbeschwerden sollten eine augenärztliche Untersuchung und eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (CPK)

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten erhöhte CPK-Werte auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unerklärliche Muskelschmerzen, -verhärtungen oder -schwäche zu melden. Die CPK-Werte sollten während der Behandlung mit Alunbrig regelmäßig überwacht werden. Je nach dem Schweregrad der Erhöhung der CPK-Werte sollte die Behandlung mit Alunbrig unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Erhöhte Pankreasenzym-Werte

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten Erhöhungen der Amylase und Lipasewerte auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Lipase- und Amylasewerte sollten während der Behandlung mit Alunbrig regelmäßig überwacht werden. Je nach dem Schweregrad der Abweichungen der Laborwerte sollte die Behandlung mit Alunbrig unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten Erhöhungen der Leberenzymwerte (Aspartat-Aminotransferase, Alanin- Aminotransferase) und Bilirubin auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Leberfunktion einschließlich AST, ALT und Gesamtbilirubin sollte vor Beginn der Behandlung mit Alunbrig und dann während der ersten 3 Behandlungsmonate alle 2 Wochen untersucht werden. Danach sollte die Überwachung periodisch durchgeführt werden. Je nach dem Schweregrad der Abweichungen der Laborwerte sollte die Behandlung unterbrochen und die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hyperglykämie

Bei Patienten, die mit Alunbrig behandelt wurden, traten erhöhte Blutzuckerwerte auf. Der Nüchternblutzucker sollte vor Beginn der Behandlung mit Alunbrig untersucht und danach regelmäßig überwacht werden. Eine Behandlung mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln sollte nach Bedarf eingeleitet oder optimiert werden. Wenn der Blutzuckerspiegel auch bei optimaler medizinischer Behandlung nicht angemessen eingestellt werden kann, sollte Alunbrig solange abgesetzt werden, bis die angestrebte Einstellung des Blutzuckerwerts erreicht ist; anschließend kann eine wie in Tabelle 3-27 beschriebene Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden oder Alunbrig dauerhaft abgesetzt werden.

Lactose

Alunbrig enthält Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die die Brigatinib-Plasmakonzentration erhöhen können

CYP3A-Hemmer

In vitro-Studien zeigten, dass Brigatinib ein Substrat von CYP3A4/5 ist. Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von mehreren 200-mg-Dosen Itraconazol, einem starken CYP3A-Hemmer, zweimal täglich, mit einer Einzeldosis von 90 mg Brigatinib die C_{\max} von Brigatinib um 21 %, $AUC_{0-\infty}$ um 101 % (2-fach) und AUC_{0-120} um 82 % (< 2-fach), bezogen auf eine allein verabreichte 90 mg Brigatinib-Dosis. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Hemmern mit Alunbrig, einschließlich, aber nicht beschränkt auf bestimmte antivirale Medikamente (z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir,

Saquinavir), Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Telithromycin, Troleandomycin), Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol), Mibefradil und Nefazodon sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Hemmern nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Alunbrig um ca. 50 % von 180 mg auf 90 mg oder von 90 mg auf 60 mg reduziert werden. Nach Absetzen eines starken CYP3A-Hemmers sollte Alunbrig wieder in der Dosis eingenommen werden, die vor Beginn des starken CYP3A-Hemmers toleriert wurde.

Moderate CYP3A-Hemmer (z. B. Diltiazem und Verapamil) können die AUC von Brigatinib um ungefähr 40 % erhöhen, auf Simulationen mit einem physiologischen pharmakokinetischen Modell basierend. Bei einer Einnahme von Alunbrig in Kombination mit moderaten CYP3A-Hemmern ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollten bei einer gleichzeitigen Verabreichung von moderaten CYP3A-Hemmern mit Alunbrig engmaschig überwacht werden.

Auch Grapefruit oder Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Brigatinib erhöhen und sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

CYP2C8-Hemmer

In vitro-Studien zeigten, dass Brigatinib ein Substrat von CYP2C8 ist. Bei gesunden Probanden führte die mehrmalige gleichzeitige Gabe von zweimal täglich 600 mg Gemfibrozil, einem starken CYP2C8-Hemmer, mit einer Einzeldosis von 90 mg Brigatinib bezogen auf 90 mg allein verabreichtem Brigatinib zu einer Senkung der Brigatinib C_{\max} um 41 %, AUC_{0-120} um 12 % und AUC_{0-120} um 15 %. Die Auswirkungen von Gemfibrozil auf die Pharmakokinetik von Brigatinib sind klinisch nicht bedeutsam, wobei der zugrunde liegende Mechanismus für die verringerte Exposition von Brigatinib unbekannt ist. Bei gleichzeitiger Verabreichung starker CYP2C8-Hemmer ist keine Dosisanpassung erforderlich.

P-gp- und BCRP-Hemmer

Brigatinib ist in vitro ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein – BCRP. Angesichts der hohen Löslichkeit und hohen Gewebegängigkeit von Brigatinib wird nicht erwartet, dass die Hemmung von P-gp und BCRP zu einer klinisch bedeutsamen Veränderung der systemischen Exposition von Brigatinib führt. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp- und BCRP-Hemmern ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Substanzen, die die Brigatinib-Plasmakonzentration verringern können

CYP3A-Induktoren

Bei gesunden Probanden führte die mehrfache gleichzeitige Gabe von 600 mg Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, mit einer Einzeldosis von 180 mg Brigatinib zu einer Senkung von Brigatinib C_{\max} um 60 %, AUC_{0-120} um 80 % (5-fach) und AUC_{0-120} um 80 % (5-fach), bezogen auf eine allein verabreichte Dosis von 180 mg Brigatinib. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren mit Alunbrig, einschließlich, aber nicht

beschränkt auf Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Rifabutin, Phenobarbital und Johanniskraut, sollte vermieden werden.

Mit Simulationen eines physiologischen pharmakokinetischen Modells konnte gezeigt werden, dass moderate CYP3A-Induktoren die AUC von Brigatinib um ungefähr 50 % verringern können. Die gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A-Induktoren mit Alunbrig, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Efavirenz, Modafinil, Bosentan, Etravirin und Nafcillin, sollte vermieden werden.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Brigatinib verändert werden können

CYP3A-Substrate

In vitro-Studien an Hepatozyten zeigten, dass Brigatinib ein Induktor von CYP3A4 ist. Klinische Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit CYP3A-sensitiven Substraten wurden nicht durchgeführt. Brigatinib verringert möglicherweise die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Alunbrig mit CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Alfentanil, Fentanyl, Chinidin, Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus) vermieden werden, da ihre Wirksamkeit verringert werden kann.

Alunbrig kann auch andere Enzyme und Transportsysteme (z. B. CYP2C, P-gp) über die gleichen Mechanismen induzieren, die für die Induktion von CYP3A verantwortlich sind (z. B. Pregnan-X-Rezeptor-Aktivierung).

Transportersubstrate

Durch eine gleichzeitige Verabreichung von Brigatinib mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin), BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin, Sulfasalazin), organischem Kationentransporter 1 (OCT1), Multidrug- und Toxin-Extrusionsprotein 1 (MATE1), und 2K (MATE2K) können deren Plasmakonzentrationen erhöht werden. Patienten sollten engmaschig überwacht werden, wenn Alunbrig zusammen mit Substraten dieser Transporter mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Digoxin, Dabigatran, Methotrexat) verabreicht wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

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. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Alunbrig und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige, nicht-hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden. Männer mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Alunbrig und mindestens 3 Monate nach der letzten Einnahme, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Alunbrig bei schwangeren Frauen kann Schaden beim Fötus verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Alunbrig bei Schwangeren vor. Alunbrig darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Alunbrig aufgrund des klinischen Zustandes der werdenden Mutter erforderlich ist. Wenn Alunbrig während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alunbrig in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der verfügbaren Daten kann ein Übertritt in die Muttermilch nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen ist während der Behandlung mit Alunbrig zu unterbrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Alunbrig auf die Fertilität von Menschen vor. Die Ergebnisse von Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an männliche Tiere deuten darauf hin, dass Alunbrig bei Männern zu einer verminderten Fruchtbarkeit führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die klinische Relevanz dieser Befunde für die menschliche Fertilität ist unbekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Alunbrig hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen ist jedoch Vorsicht geboten, da bei Patienten während der Behandlung von Alunbrig Sehstörungen, Schwindelgefühl oder Müdigkeit auftreten können.

Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Alunbrig. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) und eine angemessene unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

Alunbrig 30 mg Filmtabletten: 3 Jahre
Alunbrig 90 mg Filmtabletten: 2 Jahre
Alunbrig 180 mg Filmtabletten: 2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Trockenkapsel mit dem Trockenmittel in der Flasche verbleiben muss und dass diese nicht verschluckt werden darf.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden aus dem Anhang II des EPAR zu Brigatinib (Alunbrig®) übernommen (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das InverkehrbringenRegelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden aus dem Anhang II des EPAR zu Brigatinib (Alunbrig®) übernommen (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Alunbrig muss sich der Inhaber der Genehmigung für das

Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsland mit den entsprechenden nationalen Behörden über die Form und den Inhalt des Schulungsmaterials verständigen. Hierzu gehören auch die Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Schulungsprogramms.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll in jedem Mitgliedsstaat in dem Alunbrig vermarktet wird sicherstellen, dass alle Ärzte und Patienten/Pflegekräfte, die möglicherweise Alunbrig verschreiben oder anwenden zu folgendem Schulungsmaterial Zugang haben oder dieses erhalten:

Eine Patienten-Informationskarte

- Die Patienten-Informationskarte soll die folgenden Informationen enthalten:
 - Einen Warnhinweis, dass der Patient Alunbrig anwendet – für medizinisches Fachpersonal, das Patienten zu irgendeiner Zeit behandelt, einschließlich notärztlicher Behandlungen.
 - Dass die Behandlung mit Alunbrig das Risiko für früh auftretende pulmonale Nebenwirkungen (inklusive interstitieller Lungenerkrankung und Pneumonitis) erhöht.
 - Anzeichen und Symptome für die Sicherheitsbedenken und wann ein Arzt aufgesucht werden soll.
 - Kontaktdaten des Alunbrig-Verschreibers.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Alunbrig in der Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten besser charakterisieren zu können, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Bericht der klinischen Phase-III-Studie AP26113-13-301 einreichen, in der Brigatinib mit Crizotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK+ NSCLC verglichen wird, die zuvor noch keine gegen ALK gerichtete Therapie erhalten haben.	31. Dez. 2020

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden geplanten Maßnahmen zur Pharmakovigilanz und Risikominimierung werden in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) beschrieben (3).

Tabelle 3-29: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 5.0 nach Table V.3 Summary Table of Risk Minimization Measures)

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsaktivität	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Pulmonale Nebenwirkungen (inklusive EOPE (<i>Early Onset Pulmonary Events</i>) und <i>Late Onset Pneumonitis</i>).	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis) • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Pulmonale Nebenwirkungen) • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen (Pulmonale Nebenwirkungen) Zusätzliche Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten- Informationskarte 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib Sicherheitsstudie nach der Zulassung
Hypertonie	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsaktivität	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Bradykardie	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wechselwirkungen mit CYP3A-Hemmern und starken und moderaten CYP3A-Induktoren	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Wechselwirkungen) • Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (CYP3A-Hemmer; CYP3A-Induktoren) 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wichtige mögliche Risiken		
Hepatotoxizität	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Hepatotoxizität) • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Hepatotoxizität) • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsaktivität	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Myopathie inklusive Rhabdomyolyse und Kardiomyopathie	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Erhöhte CPK-Werte) • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Pankreatitis	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Erhöhte Lipase- oder Amylasewerte) • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Erhöhte Pankreasenzym-Werte) • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen (Erhöhte Pankreasenzym-Werte) 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Retinale Degeneration, Makuladegeneration	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Sehstörungen) • Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Sehstörungen) • Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen (Sehstörungen) 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Keine

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsaktivität	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Embryo-fötale und Entwicklungstoxizität	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Fehlende Informationen		
Auswirkungen auf die Fertilität von Männern und/oder Frauen	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Langzeitsicherheit	Keine Risikominimierungs-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Wechselwirkungen mit CYP3A4-Substraten	Routine-Risikominimierungsaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Brigatinib ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben im vorliegenden Abschnitt basieren auf den Inhalten der Brigatinib Fachinformation, dem Risk-Management-Plan (EU-RMP) sowie den Anhängen I – III des EPAR (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten. Stand: Dezember 2018. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I - III EPAR Alunbrig EMA/696925/2018. Procedure No. EMEA/H/C/004248/0000. 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). EU RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) for ALUNBRIG (Brigatinib). RMP Version Number: 5.0. Date: 18-Sep-2018. 2018.