

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Brigatinib (Alunbrig®)*

Takeda GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 24.04.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib auf Endpunktebene .....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfkomitee
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EML4	Echinodermes Mikrotubuli-assoziiertes Protein-4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4)
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IGF-1R	insulinähnlicher Wachstumsfaktorrezeptor 1R
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
NPM	Nucleophosmin
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR	Odds Ratio
PFS	Progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ROS1	c-Ros Onkogen 1(c-ros oncogene 1)
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Brigatinib
<b>Handelsname:</b>	Alunbrig®
<b>ATC-Code:</b>	L01XE43

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

Brigatinib ist ein Inhibitor der Rezeptor-Tyrosinkinase anaplastische Lymphomkinase (ALK), ROS1 und IGF-1R. Er wird zur Behandlung von NSCLC-Patienten eingesetzt, die eine Translokation des ALK-Gens aufweisen und sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Am 01.04.2020 erhielt Brigatinib die Zulassungserweiterung für die Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Die Translokation führt zur Bildung eines ALK-Fusionsproteins, das über die Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege unter anderem das Tumorstadium induziert. Der Wirkmechanismus von Brigatinib besteht in einer spezifischen Hemmung der ALK-Tyrosinkinase, durch die das Tumorstadium gezielt unterbunden wird.

Die Wirksamkeit und der zugrundeliegende Mechanismus von Brigatinib wurden in präklinischen Studien untersucht. Brigatinib hemmte die *in vitro*-Proliferation von EML4-ALK und NPM-ALK exprimierenden Zelllinien und führte zu einer dosisabhängigen Regression von H2228-Tumoren, die als Xenograft auf Mäuse übertragen worden waren. Brigatinib zeigte eine Wirksamkeit in der Inhibition des Zellwachstums von klinisch relevanten Mutationsvarianten von EML4-ALK wie z.B. der G1202R- und L1196M-Mutation.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet steht mit Crizotinib bereits ein ALK-Inhibitor zur Verfügung, der das Enzym ebenfalls spezifisch hemmt. Brigatinib zeichnet sich im Vergleich zu Crizotinib insbesondere durch eine hohe ZNS-Wirksamkeit aus, durch die sowohl die Progression bestehender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen verhindert wird. Die ALK-Inhibitoren Ceritinib und Alectinib sind ebenfalls im Anwendungsgebiet zugelassen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Alunbrig® ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.	01. April 2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Alunbrig® ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.	22. November 2018

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	<u>Crizotinib</u> oder Alectinib
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Am 20.06.2019 fand in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV statt (G-BA Beratungsanforderung 2019-B-077), in dem für das geplante Anwendungsgebiet von Brigatinib („Behandlung von erwachsenen Patienten mit anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden“) Crizotinib oder Alectinib als zweckmäßige Vergleichstherapien durch den G-BA festgelegt wurden.

Für das vorliegende Dossier wurde Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Sie entspricht der durch den G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet und wurde zudem in der Zulassungsstudie ALTA-1L als Vergleichsintervention untersucht.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen beruhen auf den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie ALTA-1L, in der Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Brigatinib gegenüber der ZVT Crizotinib untersucht wurden.

### Mortalität

#### Gesamtüberleben

Im Brigatinib-Arm verstarben 33 Patienten (24,1 %), im Crizotinib-Arm 37 Patienten (26,8 %). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,57; 1,47];  $p=0,7710$ ). In der Subpopulation der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn reduzierte sich das Mortalitätsrisiko unter Brigatinib statistisch signifikant um 55 % (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99];  $p=0,0239$ ).

### Morbidität

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patienten im Brigatinib-Arm erreichten ein deutlich längeres medianes PFS (gemäß verblindetem unabhängigen Prüfkomitee, BIRC) als Patienten unter Crizotinib (23,98 vs. 11,0 Monate). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib statistisch signifikant um 52 % gesenkt werden (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,68];  $p<0,0001$ ). Zudem verringerte sich bei Patienten mit cerebraler Metastasierung zu Studienbeginn das Risiko für ein PFS-Ereignis mit Brigatinib statistisch signifikant um 81 % (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,10; 0,38];  $p<0,0001$ ).

#### Tumoransprechen

Mit Brigatinib war die bestätigte objektive Ansprechrates statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Crizotinib (73,7 % vs. 61,6 %; OR [95 %-KI]: 1,73 [1,04; 2,88];  $p=0,0342$ ).

---

Zusammenfassung der Aussagen im DossierZeit bis zum ZNS-Progress

Brigatinib zeigte eine deutlich höhere ZNS-Wirksamkeit. So wurde in der ITT-Population bei 22 der 137 Patienten (16,1 %) im Brigatinib-Arm und 36 der 138 Patienten (26,1 %) im Crizotinib-Arm ein ZNS-Progress beobachtet. Das Risiko eines ZNS-Progresses war unter Brigatinib statistisch signifikant um 70 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,17; 0,53];  $p < 0,0001$ ).

Symptomatik

Patienten, die mit Brigatinib behandelt wurden, erreichten insgesamt eine deutlich bessere Kontrolle der mittels EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome. In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich statistisch signifikante Vorteile (jeweils HR mit 95 %-KI) zugunsten von Brigatinib in den Symptomskalen Fatigue (0,67 [0,48; 0,93];  $p = 0,0129$ ), Übelkeit und Erbrechen (0,55 [0,40; 0,76],  $p = 0,0002$ ), Appetitverlust (0,62 [0,43; 0,90],  $p = 0,0092$ ) und Verstopfung (0,52 [0,38; 0,73],  $p < 0,0001$ ).

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Brigatinib führte insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In Bezug auf die Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile (jeweils HR mit 95 %-KI) zugunsten von Brigatinib in den Funktionsskalen Körperliche Funktion (0,67 [0,47; 0,97];  $p = 0,0505$ ), Emotionale Funktion (0,56 [0,38; 0,81];  $p = 0,0021$ ) und Soziale Funktion (0,59 [0,42; 0,85];  $p = 0,0043$ ) sowie im EORTC QLQ-C30-Summenscore (0,56 [0,37; 0,84];  $p = 0,0053$ ).

**Sicherheit**

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades) über die Zeit war unter Brigatinib statistisch signifikant um 37 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,50; 0,82];  $p < 0,0001$ ). Deutliche Vorteile von Brigatinib bestanden insbesondere in einem verringerten Risiko für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,38; 0,66];  $p < 0,0001$ ) und bestätigten die signifikant bessere Kontrolle der patientenberichteten gastrointestinalen Symptome. Für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die RCT ALTA-1L hat die Evidenzstufe Ib und weist aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit auf. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Brigatinib liegen daher für alle Nutzendimensionen valide Ergebnisse vor (Tabelle 1-8).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brigatinib auf Endpunktebene

<b>Endpunkt</b>	<b>Brigatinib vs. Crizotinib Effektschätzer [95 %-KI]</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben		
<b>ITT-Population</b>	<b>HR: 0,91 [0,57; 1,47]</b>	<b>Nicht quantifizierbar</b>
Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Baseline		
ja	HR: 0,45 [0,21; 0,99]	
nein	HR: 1,41 [0,77; 2,60]	
<b>Morbidität</b>		
PFS (BIRC)		
<b>ITT-Population</b>	<b>HR: 0,48 [0,35; 0,68]</b>	<b>Erheblich</b>
Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen zu Baseline		
ja	HR: 0,19 [0,10; 0,38]	
nein	HR: 0,66 [0,44; 0,98]	
<b>Bestätigte objektive Ansprechrate (BIRC)</b>	<b>OR: 1,73 [1,04; 2,88]</b>	<b>Gering</b>
Krankheitskontrollrate (BIRC)	OR: 0,93 [0,47; 1,82]	Nicht belegt
<b>Zeit bis zum ZNS-Progress (BIRC)</b>	<b>HR: 0,30 [0,17; 0,53]</b>	<b>Erheblich</b>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung</b>		
<b>Fatigue</b>	<b>HR: 0,67 [0,48; 0,93]</b>	<b>Gering</b>
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>HR: 0,55 [0,40; 0,76]</b>	<b>Beträchtlich</b>
Schmerzen	HR: 0,82 [0,59; 1,15]	Nicht belegt
Dyspnoe	HR: 0,98 [0,67; 1,43]	Nicht belegt
Schlafstörungen	HR: 0,91 [0,61; 1,35]	Nicht belegt
<b>Appetitverlust</b>	<b>HR: 0,62 [0,43; 0,90]</b>	<b>Gering</b>
<b>Verstopfung</b>	<b>HR: 0,52 [0,38; 0,73]</b>	<b>Beträchtlich</b>
Diarrhoe	HR: 1,00 [0,75; 1,34]	Nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 1,04 [0,67; 1,62]	Nicht belegt
<b>Gesamtbewertung Symptomatik</b>		<b>Beträchtlich</b>
<b>Gesamtbewertung Morbidität</b>		<b>Beträchtlich</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung</b>		
Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität	HR: 0,70 [0,49; 1,00]	Nicht belegt
<b>Körperliche Funktion</b>	<b>HR: 0,67 [0,47; 0,97]</b>	<b>Gering</b>
Rollenfunktion	HR: 0,84 [0,61; 1,17]	Nicht belegt
<b>Emotionale Funktion</b>	<b>HR: 0,56 [0,38; 0,81]</b>	<b>Beträchtlich</b>
Kognitive Funktion	HR: 0,75 [0,54; 1,02]	Nicht belegt
<b>Soziale Funktion</b>	<b>HR: 0,59 [0,42; 0,85]</b>	<b>Beträchtlich</b>
<b>EORTC QLQ-C30-Summenscore</b>	<b>HR: 0,56 [0,37; 0,84]</b>	<b>Beträchtlich</b>
<b>Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		<b>Beträchtlich</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	HR: 0,63 [0,50; 0,82]	
Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Brigatinib (SOC/PT)		
SOC Herzerkrankungen	HR: 0,58 [0,36; 0,93]	
PT Bradykardie	HR: 0,46 [0,22; 0,97]	
SOC Augenerkrankungen	HR: 0,19 [0,12; 0,32]	
PT Photopsie	HR: 0,03 [0,00; 0,24]	
PT Sehschwäche	HR: 0,00 [0,00; NE]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,50 [0,38; 0,66]	
PT Oberbauchschmerzen	HR: 0,30 [0,14; 0,68]	
PT Verstopfung	HR: 0,35 [0,22; 0,57]	
PT Dyspepsie	HR: 0,45 [0,22; 0,94]	
PT Dysphagie	HR: 0,26 [0,07; 0,92]	
PT Gastroösophageale Refluxkrankheit	HR: 0,06 [0,01; 0,49]	
PT Übelkeit	HR: 0,38 [0,27; 0,57]	
PT Erbrechen	HR: 0,38 [0,24; 0,60]	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR: 0,60 [0,45; 0,81]	
PT Peripheres Ödem	HR: 0,10 [0,05; 0,22]	
PT ohne statistisch signifikante Unterschiede auf SOC-Ebene		
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	HR: 0,54 [0,34; 0,87]	<b>Beträchtlich</b>
PT Verringerte Neutrophilenzahl	HR: 0,13 [0,03; 0,61]	
PT Verringerter Appetit	HR: 0,41 [0,21; 0,83]	
PT Hypokalzämie	HR: 0,18 [0,04; 0,86]	
PT Hypoalbuminämie	HR: 0,09 [0,01; 0,75]	
PT Schmerzen in den Extremitäten	HR: 0,33 [0,14; 0,78]	
PT Geschmacksstörung	HR: 0,20 [0,07; 0,59]	
PT Pleuraerguss	HR: 0,26 [0,07; 0,94]	
PT Hypotonie	HR: 0,09 [0,01; 0,77]	
Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Brigatinib (SOC/PT)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 2,07 [1,42; 3,05]	
PT Juckreiz	HR: 3,79 [1,64; 8,78]	
PT Exanthem	HR: 5,14 [1,75; 15,06]	
PT Akneiforme Dermatitis	HR: 4,05 [1,14; 14,38]	
PT ohne statistisch signifikante Unterschiede auf SOC-Ebene		
PT Amylase erhöht	HR: 2,08 [1,04; 4,18]	
PT Kreatinphosphokinase erhöht	HR: 3,58 [2,22; 5,79]	
PT Husten	HR: 1,82 [1,13; 2,92]	
PT Bluthochdruck	HR: 4,35 [2,24; 8,45]	
<b>Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≤2)</b>	<b>HR: 0,62 [0,49; 0,80]</b>	<b>Beträchtlich</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq$ 3)	HR: 1,25 [0,94; 1,68]	Nicht belegt
SOC Untersuchungen	HR: 1,67 [1,12; 2,50]	
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	HR: 0,33 [0,12; 0,93]	
PT Kreatinphosphokinase erhöht	HR: 18,26 [4,38; 76,13]	
PT Verringerte Neutrophilenzahl	HR: 0,00 [0,00; NE]	
SOC Gefäßerkrankungen	HR: 3,74 [1,39; 10,11]	
PT Bluthochdruck	HR: 4,19 [1,40; 12,57]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR: 0,81 [0,54; 1,22]	Nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 1,42 [0,68; 2,99]	Nicht belegt
<b>Gesamtbewertung Sicherheit</b>		<b>Gering</b>
<b>Gesamtbewertung</b>		<b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>

**Mortalität**

Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline profitierten besonders von der Therapie mit Brigatinib. In der Subgruppenanalyse konnte bei **Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline** ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Das Mortalitätsrisiko konnte mit Brigatinib um mehr als die Hälfte reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]; p=0,0239). In Anbetracht der methodischen Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes in der Subgruppe, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtpopulation jedoch nicht quantifizieren. Der Zusatznutzen von Brigatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben wird gemäß den aktuellen Methoden des IQWiG mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** bewertet.

**Morbidität**

Patienten im Brigatinib-Arm profitierten im Vergleich zu Patienten unter Crizotinib von einer erheblich reduzierten Morbidität, die sich in einem statistisch signifikant verringerten Risiko für ein PFS-Ereignis und einer statistisch signifikant höheren Ansprechrate zeigte. Die Behandlungsvorteile von Brigatinib liegen vor allem in der deutlich höheren ZNS-Wirksamkeit begründet, die in einem um 70 % reduzierten Risiko für einen ZNS-Progress resultierte. Brigatinib verhinderte sowohl die Progression bestehender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen. Dies entspricht einer relevanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da das Vorliegen multipler Hirnmetastasen die Prognose der Patienten verschlechtert und eine nebenwirkungsreiche Ganzhirnbestrahlung erforderlich macht.

Patienten berichteten unter der Brigatinib-Therapie darüber hinaus von einer deutlich besseren Symptomkontrolle. Statistisch signifikant reduziert war das mittlere Risiko über die Zeit für die erstmalige klinisch relevante Verschlechterung der gastrointestinalen Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Fatigue.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In der Gesamtschau entsprechen die Effekte in den Morbiditätsendpunkten einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV). Somit liegt ein Hinweis für einen **Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib mit dem Ausmaß **beträchtlich** vor.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Brigatinib führte insgesamt zu einem deutlich längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in den Funktionsskalen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion sowie im EORTC QLQ-C30-Summenscore. Eine derartige Verbesserung von patientenberichteten Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreicht und stellt für ALK-positive NSCLC-Patienten einen bedeutenden Fortschritt dar, da diese im Vergleich zu unselektierten Lungenkrebspatienten deutlich jünger und häufig noch berufstätig sind. Die Effekte zum Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechen einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) und rechtfertigen basierend auf den Funktionsskalen Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Körperliche Funktion sowie dem EORTC QLQ-C30-Summenscore einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzendimension Lebensqualität.

**Sicherheit**

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu UE lässt sich für Brigatinib ein günstigeres Sicherheitsprofil feststellen. Die Vorteile zugunsten von Brigatinib bestehen insbesondere in einem reduzierten Risiko für gastrointestinale UE und bestätigen die signifikant bessere Kontrolle der patientenberichteten gastrointestinalen Symptome. Da ALK-positive NSCLC-Patienten durch die zielgerichtete Behandlung mittlerweile länger unter Therapie sind, ist es für Betroffene maßgeblich, dass belastende UE mit Brigatinib möglichst lange hinausgezögert werden können. Für schwere UE, schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, waren die Unterschiede nicht signifikant.

Diese Effekte zur Nutzendimension Sicherheit entsprechen einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV) durch Brigatinib. Daraus ergibt sich ein Hinweis für einen **geringen Zusatznutzen** von Brigatinib gegenüber Crizotinib.

**Fazit**

Der Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Crizotinib basiert auf Vorteilen in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Brigatinib verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben deutlich um nahezu 13 Monate. Brigatinib zeigte zudem eine deutlich höhere ZNS-Wirksamkeit und führte zu einer besseren Symptomkontrolle und einem längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen eine bisher nicht erreichte Verbesserung von patientenberichteten Ergebnissen im Vergleich zu Crizotinib dar. Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn profitieren besonders von einer Therapie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Brigatinib. Dies zeigte sich in einem statistisch signifikanten und bisher nicht erreichten Überlebensvorteil gegenüber Crizotinib und unterstreicht die herausragende Bedeutung von Brigatinib für diese prognostisch ungünstige Subpopulation ALK-positiver NSCLC-Patienten. Darüber hinaus reduzierte Brigatinib unter anderem das Risiko für gastrointestinale unerwünschte Ereignisse. Insgesamt entsprechen die Effekte von Brigatinib einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und rechtfertigen für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit einen Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib.

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

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

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

Die Zielpopulation umfasst Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen (Stadium IIIB oder IV) NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben. Das NSCLC stellt mit einem Anteil von 85 % die häufigste Form von Lungenkrebs dar. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Translokation im ALK-Gen tritt bei schätzungsweise 2 - 7 % der NSCLC-Patienten auf, mit einer vermuteten Inzidenz von weltweit etwa 40.000 Fällen pro Jahr.

Spezifische Risikofaktoren für das Entstehen eines ALK-positiven NSCLC sind nicht bekannt, jedoch weisen ALK-positive NSCLC-Patienten typische Eigenschaften auf. Die ALK-Translokation betrifft im Vergleich zur Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten eher Nicht- oder Leichtraucher, jüngere Patienten und Frauen. Das mediane Erstdiagnosealter in dieser Gruppe liegt bei 52 Jahren, während dieses für das Lungenkarzinom insgesamt bei 69 Jahren liegt. Beim ALK-positiven NSCLC handelt es sich darüber hinaus typischerweise um ein Adenokarzinom.

Die Prognose von Lungenkrebspatienten ist schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern und ist eng an das Krankheitsstadium bei Erstdiagnose gekoppelt. In 65 % der Fälle liegt zu Diagnosestellung eine fortgeschrittene Erkrankung vor, die in der Regel keine kurative Behandlung mehr zulässt. Ein bedeutender Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor sind Hirnmetastasen, die im Laufe der Erkrankung bei bis zu 70 % der Patienten der Zielpopulation auftreten. Sie führen zu teils schwerwiegenden Symptomen, die die meist jüngeren, noch im Berufsleben stehenden Patienten, stark einschränken.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das NSCLC ist eine schwerwiegende, in der Regel unheilbare Erkrankung, die ohne Behandlung schnell zum Tod führt. Die Entwicklung zielgerichteter Therapien hat dazu beigetragen, die Prognose erheblich zu verbessern. Dennoch zeigen viele Patienten auch unter einer zielgerichteten Behandlung nach anfänglichem Ansprechen eine Krankheitsprogression. Eine besondere Herausforderung stellt die für das ALK+ NSCLC symptomatische Entstehung von Hirnmetastasen dar. Durch ihre schnelle Ausbreitung verursachen sie einen hohen Therapiedruck und bedeuten, neben der Verkürzung der Lebensdauer, eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die Hemmung der cerebralen Metastasierung bei gleichzeitiger Lebensverlängerung ist daher zentrales Behandlungsziel. Die Lebensqualitätseinschränkung durch hervorgerufene Symptome ist hoch und die Prognose des Patienten verschlechtert sich deutlich. Weiterhin steht eine verbesserte Tumor- und Symptomkontrolle im Vordergrund der Behandlung. Die Vermeidung belastender Krankheitssymptome und therapiebedingter Nebenwirkungen ist besonders wichtig, um den Patienten eine Teilnahme am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen und gewinnt in Anbetracht der steigenden Therapiedauer weiter an Bedeutung.

Brigatinib bietet als cerebral wirksame Substanz eine vielversprechende Behandlungsalternative für Patienten mit ALK+ NSCLC, insbesondere für Patienten mit Hirnmetastasen. Brigatinib erwies sich als wirksam in der Vermeidung eines ZNS-Progresses, der sowohl einen Progress bereits zu Studienbeginn vorliegender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen umfasste. Brigatinib führte im Vergleich zu Crizotinib zu einem deutlich längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Funktionsskalen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion. Dies stellt eine bisher nicht erreichte Verbesserung der Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu Crizotinib dar.

Brigatinib zeigte zudem eine deutlich verbesserte Symptomkontrolle gegenüber Crizotinib in den Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung und konnte das progressionsfreie Überleben um nahezu 13 Monate verlängern. Diese Vorteile spiegeln sich auch in einer deutlichen Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit, Verstopfung, Geschmackstörungen und Augenerkrankungen wider. Brigatinib kann zudem auch bei Patienten nach einer initialen Chemotherapie-Behandlung eingesetzt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	414 – 2.250
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	Beträchtlich	414 – 2.250
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	67.116,07 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	Alectinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC	73.479,84 €
A	Erstlinientherapie des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten	Crizotinib	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenen NSCLC	65,994,19 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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 und die Behandlung mit Alunbrig® einleiten zu können. Die Bestimmung des ALK positiven NSCLC-Status sollte von Laboratorien mit nachgewiesener Erfahrung in der erforderlichen, speziellen Technik durchgeführt werden.

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

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: Patienten sind hinsichtlich pulmonaler Nebenwirkungen, Hypertonie, Bradykardie, Sehstörungen, erhöhtem Kreatinphosphokinase-Wert, erhöhten Pankreasenzym-Werten, Hepatotoxizität und Hyperglykämie zu überwachen. Erforderliche Maßnahmen sind gemäß Fachinformation zu ergreifen. Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen: CYP3A-, CYP2C8-, P-gp- und BCRP-Hemmer können die Brigatinib-Plasmakonzentration erhöhen. Auch Grapefruit oder Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Brigatinib erhöhen und sollte vermieden werden. CYP3A-Induktoren können die Brigatinib-Plasmakonzentration verringern. Die Plasmakonzentration von CYP3A- und Transportersubstraten kann durch Brigatinib verändert werden. Genauere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die oben genannten Anforderungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Alunbrig®. Detaillierte Angaben sind der Fachinformation zu entnehmen.