



IQWiG-Berichte – Nr. 969

**Brigatinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

2. Addendum zum Auftrag A20-42

Addendum

Auftrag: G20-21
Version: 1.0
Stand: 25.09.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A20-42

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.09.2020

Interne Auftragsnummer

G20-21

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Dominik Schierbaum
- Judith Gibbert
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Brigatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Epidemiologie

Keywords: Brigatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU	2
2.2 Zusammenfassung.....	9
3 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Neues Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	3
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.09.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-42 (Brigatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Brigatinib wird unter anderem als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, angewendet [2]. Auf dieses Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Addendum.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Brigatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 24.08.2020 [3] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Dossier des pU sind Angaben zur Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, enthalten [4]. Dabei geht der pU davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV gemäß Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) befinden. Insgesamt berechnet der pU im Dossier eine Anzahl von 414 bis 2250 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [4].

In der Dossierbewertung wurden diese Angaben als Unterschätzung bewertet, da u. a. Patientinnen und Patienten vernachlässigt wurden, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und die erst im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren. Darüber hinaus wurden für die Untergrenze Patientinnen und Patienten vernachlässigt, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, jedoch ALK-Inhibitor-naiv sind. Für die Obergrenze wurde teilweise die Zahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten vernachlässigt [1].

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Im Rahmen seiner Stellungnahme liefert der pU eine Neuberechnung für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, um die in der Dossierbewertung als kritisch anzusehenden Aspekte zu berücksichtigen [3].

Beschreibung des neuen Vorgehens

Ähnlich zu seinem Vorgehen im Dossier schätzt der pU sowohl eine Spanne für die Untergrenze als auch eine Spanne für die Obergrenze. Als neue Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den niedrigeren Wert aus der Schätzung der Untergrenze sowie den höheren Wert aus der Schätzung der Obergrenze heran. Das neue Vorgehen wird in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 1: Neues Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
Ermittlung der Untergrenze			
A1	prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2020		61 793
A2	von Schritt A1 diejenigen mit NSCLC	79,34–82,03	49 027–50 689
A3	Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)		
	a. Erstdiagnose in Stadium IIIB/IV	51,8	25 396–26 257
	b. Erstdiagnose in einem früheren Stadium in den Vorjahren davon Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr	48,2 39,7	9364–9682
	Summe a. + b.		34 760–35 939
A4	von Schritt A3 diejenigen mit ALK-positivem Tumor	2–3,9	695–1402
A5	von Schritt A4 diejenigen in der GKV	87,5	608–1226
Ermittlung der Obergrenze			
B1	prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2020		112 565
B2	von Schritt B1 diejenigen mit NSCLC	79,34– 82,03	89 309– 92 337
B3	von Schritt B2 diejenigen im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)	61,6– 66,1	55 014– 61 035
B4	von Schritt B3 diejenigen mit ALK-positivem Tumor	2– 7	1100– 4272
B5	von Schritt B4 diejenigen ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor	52,7	580– 2252
B6	von Schritt B6 diejenigen in der GKV	87,5	507– 1970
B7	nur oberer Wert: Summe aus Schritt B6 und Obergrenze aus Schritt A5 abzüglich der aus früheren Stadien progredienten Patientinnen und Patienten		507– 2866
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation			608–2866
a: Die Anteilswerte und Zwischenergebnisse, die für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation herangezogen wurden, sind fett markiert. ALK: anaplastische Lymphomkinase GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Im Folgenden werden lediglich die Anteilswerte und Zwischenergebnisse beschrieben, die für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation letztendlich herangezogen wurden. Zur Verständlichkeit und um die verschiedenen Vorgehensweisen besser vergleichen zu können, werden dabei auch Schritte und Anteilswerte beschrieben, die der pU bereits im Dossier [4] für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation verwendet hat. Da diese bereits im Rahmen der Dossierbewertung geprüft wurden, werden diese Abschnitte sowie deren Bewertung daher weitgehend unverändert der Dossierbewertung [1] entnommen. In seinem neuen Vorgehen zieht der pU nun auch den oberen Wert seiner geschätzten Spanne der Untergrenze für die weitere Berechnung der finalen Obergrenze heran (siehe Schritt B7). Daher werden nachfolgend für die Spanne der Untergrenze alle Anteilswerte und Zwischenergebnisse dargestellt.

Schätzung der Untergrenze

A1) Ausgangsbasis: Inzidenz des Lungenkarzinoms 2020

Der pU entnimmt dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [5] sowie einem weiteren Bericht des RKI zur Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland [6] Angaben zur Inzidenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2004 und 2016. Anhand dieser Angaben prognostiziert der pU – abweichend vom Vorgehen im Dossier [4], in dem er die Prognose des RKI für das Jahr 2020 herangezogen hat [5] – jetzt selbst für das Lungenkarzinom im Jahr 2020 eine Inzidenz in Höhe von 61 793 Patientinnen und Patienten und setzt diese als Ausgangsbasis an.

A2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Der pU setzt – analog zu seinem Vorgehen im Dossier [4] – eine Spanne von 79,34 % bis 82,03 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC an der Patientengruppe mit Lungenkrebs an. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 49 027 bis 50 689 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

A3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)

Anschließend setzt der pU einen Anteilswert von 51,8 % für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt A2 an, die sich bei Erstdiagnose im Stadium IIIB oder IV befinden. Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 25 396 bis 26 257 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose.

Ergänzend zu seinem Vorgehen im Dossier [4] verwendet der pU nun zusätzlich zum einen den Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose in einem früheren Stadium befinden (48,2 %); Zum anderen ermittelt er einen Anteilswert von 39,7 % für diejenigen Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die innerhalb von 15 Jahren nach Diagnosestellung als 1. Progressionsereignis eine Metastasierung erleiden. Dieser Wert basiert auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) für Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 1998 bis 2017 [7]. Diese Anteilswerte überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt A2 und schätzt auf diese Weise eine Anzahl von 9364 bis 9682 Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die in den Vorjahren in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr Metastasen aufweisen.

In Summe berechnet der pU für diesen Schritt insgesamt eine Anzahl von 34 760 bis 35 939 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.

A4) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)

Unter Verwendung der gleichen Anteilswerte für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt A3 mit einem ALK-positiven Tumor wie im Dossier (2 % bis 3,9 %) [4]

berechnet der pU eine Anzahl von 695 bis 1402 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.

A5) GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,5 % schätzt der pU eine Untergrenze von 608 bis 1226 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Schätzung der Obergrenze

B1) Ausgangsbasis: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms 2020

Der pU entnimmt dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ vom RKI und der GEKID [5] sowie einem weiteren Bericht des RKI zur Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland [6] Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2004 und 2016. Anhand dieser Angaben prognostiziert der pU für das Lungenkarzinom im Jahr 2020 eine 5-Jahres-Prävalenz in Höhe von 112 565 Patientinnen und Patienten und setzt diese als Ausgangsbasis an. Abweichend zu seinem Vorgehen im Dossier [4] veranschlagt der pU keine inzidenten Patientinnen und Patienten im Rahmen der Ausgangsbasis, sondern berücksichtigt diese in einem späteren Berechnungsschritt (siehe Schritt B7).

B2) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Analog zum Vorgehen im Dossier [4] setzt der pU einen Anteilswert in Höhe von 82,03 % für diejenigen Patientinnen und Patienten mit NSCLC an der Patientengruppe mit Lungenkrebs an. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 92 337 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

B3) Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)

Der pU verwendet weiterhin einen Anteilswert in Höhe von 66,1 % für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt B2 an, die sich im Stadium IIIB oder IV befinden. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 61 035 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.

B4) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV)

Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt B3 mit einem ALK-positiven Tumor setzt der pU wie im Dossier [4] einen Anteilswert in Höhe von 7 % an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 4272 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium.

B5) Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (IIIB / IV) ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor

Für diesen Schritt verweist der pU wie bereits im Dossier [4] auf eine Auswertung des CRISP-Registers [8] und setzt dementsprechend für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt B4, die noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, einen Anteilswert in Höhe von 52,7 % an. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 2252 Patientinnen und

Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor.

B6) GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,5 % schätzt der pU 1970 Patientinnen und Patienten in der GKV.

B7) Addition inzidenter Patientinnen und Patienten aus Schritt A5 abzüglich der aus früheren Stadien progredienten Patientinnen und Patienten

Zu den Patientinnen und Patienten aus Schritt B6 addiert der pU – abweichend zu seinem Vorgehen im Dossier [4] – zusätzlich eine Anzahl von 896 inzidenten Patientinnen und Patienten. Diese Anzahl ergibt sich aus der oberen Grenze von Schritt A5 abzüglich der darin enthaltenen Patientinnen und Patienten, die in früheren Stadien diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren ($1226 - 9682 * 0,039 * 0,875 = 896$). Für die Obergrenze weist der pU somit insgesamt eine Anzahl von 2866 Patientinnen und Patienten in der GKV aus.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Aus dem niedrigeren Wert aus der Schätzung der Untergrenze sowie dem höheren Wert aus der Schätzung der Obergrenze bildet der pU eine Spanne von insgesamt 608 bis 2866 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung

In seiner Neuberechnung versucht der pU, die wesentlichen Kritikpunkte der Dossierbewertung [1] zu berücksichtigen. Das neue Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Nachfolgend werden die wesentlichen als kritisch anzusehenden Aspekte der Herleitung diskutiert:

Wie in der Dossierbewertung [1] beschrieben, umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten in der Erstlinie als auch Patientinnen und Patienten in den Folgelinien, sofern sie nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Demnach lässt sich die zu betrachtende Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Brigatinib infrage kommt, in 3 Patientengruppen unterteilen:

- im Betrachtungsjahr neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Patientengruppe 1)
- Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2)
- Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber vor dem Betrachtungsjahr nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden (Patientengruppe 3)

Zu Schritt A1 und A3)

Grundsätzlich werden durch das neue Vorgehen des pU bei der Berechnung der Untergrenze die Patientengruppe 1 und nun zusätzlich auch die Patientengruppe 2 berücksichtigt. Die Patientengruppe 3 wird weiterhin vernachlässigt.

Der pU gibt in seiner Stellungnahme an, dass für die Schätzung der Patientengruppe 2 – abweichend zum Vorgehen in einem früheren Dossier in einem ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2017 [9] – die Anteilswerte zur Erstdiagnose in einem früheren Stadium und zur Metastasierung im Krankheitsverlauf auf die aktuelle Inzidenz anstatt auf einen niedrigeren inzidenzbezogenen Durchschnittswert vorangegangener Jahre übertragen werden. Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass keine validen Daten zur Abschätzung der Patientengruppe 3 vorliegen. Aus diesem Vorgehen lässt sich jedoch nicht schlussfolgern, dass das Fehlen der Patientengruppe 3 somit aufgewogen werden kann. Daher ist weiterhin von einer Unterschätzung auszugehen.

Der pU versucht durch das neue Vorgehen in Schritt A3 auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium (IIIB / IV) progredieren. Der vom pU herangezogene Anteilswert zur Metastasierung im Krankheitsverlauf (Progression in das Stadium IV), den er auf Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in einem früheren Stadium anwendet, beinhaltet jedoch auch Progressionsereignisse von Stadium IIIB zu Stadium IV. Auf der anderen Seite berücksichtigt der pU keine Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB progredieren.

Zu Schritt A3 und A4)

Eine Spanne auf Basis aller verfügbaren Quellen würde der unsicheren Datenlage bei der Aufteilung auf die verschiedenen Stadien nach UICC-Klassifikation bzw. bei der Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC in höherem Maße Rechnung tragen.

Zu Schritt A1 und B1)

Für die vom pU herangezogenen Angaben lassen sich mittels Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI zum Datenstand vom 17.12.2019 aktuellere Werte entnehmen [10]. Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Inzidenz bzw. zur 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2020 in einer plausiblen Größenordnung.

Zu Schritt B5)

Wie bereits in der Dossierbewertung [1] angemerkt, werden durch die Übertragung des angesetzten Anteils auf die prävalente Patientengruppe auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zwar in der Erstlinie nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, jedoch in einer Folgelinie vor dem Betrachtungsjahr einen ALK-Inhibitor erhalten haben können. Für diese Patientinnen und Patienten kommt eine Therapie mit Brigatinib im Rahmen

des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht mehr infrage, weshalb dieses Vorgehen tendenziell zu einer Überschätzung der prävalenten Patientengruppe (Patientengruppe 3) führt.

Zusätzlich bestehen Unsicherheiten bezüglich des vom pU herangezogenen Anteils. Wie bereits in der Dossierbewertung [1] beschrieben, wurden seit Rekrutierungsbeginn (17.12.2015) weitere ALK-Inhibitoren für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen (z. B. Alectinib [11]). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die zusätzlichen Behandlungsalternativen ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten einen ALK-Inhibitor in der Erstlinie erhält, als dies im Rekrutierungszeitraum der Studie der Fall war. Dies würde auch den aktuellen Leitlinien entsprechen, die für die zu betrachtenden Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einem ALK-Inhibitor empfehlen [12,13].

Zu Schritt B7)

Der pU argumentiert, dass die aus früheren Stadien progredienten Patientinnen und Patienten bereits in der Zahl der prävalenten Patientinnen und Patienten enthalten sind. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Patientinnen und Patienten erst im Betrachtungsjahr eine Metastasierung erleiden und somit vollständig für eine Behandlung mit Brigatinib infrage kommen. Die Anwendung von Schritt B5 führt daher zu einer Unterschätzung der Patientengruppe 2. Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr eine Metastasierung erleiden und im Betrachtungsjahr versterben, werden durch das Vorgehen des pU vernachlässigt.

Für die Schätzung einer absoluten Obergrenze können die 5-Jahres-Prävalenz des Vorjahres (für die Patientengruppe 3), die Inzidenz des Betrachtungsjahres (für die Patientengruppe 1) sowie die Patientinnen und Patienten mit Progression in ein fortgeschrittenes Stadium im Betrachtungsjahr (für die Patientengruppe 2) berücksichtigt werden.

Gesamtbewertung

Im Vergleich zu seinem Vorgehen im Dossier [4] berücksichtigt der pU in seiner neuen Berechnung nun auch teilweise diejenigen Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2) (siehe Schritt A3). Nachfolgend werden weitere Unterschiede zu seinem Vorgehen im Dossier beschrieben, die jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtfazit haben:

- Für die Ausgangsbasis wählt der pU ein abweichendes Vorgehen zur Schätzung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für das Betrachtungsjahr.
- Bei der Schätzung der Untergrenze setzt der pU für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit NSCLC in einem fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose lediglich den unteren Anteilswert der Spanne aus dem Dossier [4] an.
- Der pU nimmt in seinem neuen Vorgehen keine zusätzliche Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vor, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird (Untergrenze) bzw. für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt (Obergrenze).

Insgesamt schätzt der pU in seiner Stellungnahme [3] eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten als im Dossier [4] (608 bis 2866 Patientinnen und Patienten statt 414 bis 2250 Patientinnen und Patienten). Die neue Schätzung stellt im Vergleich zu den Angaben im Dossier eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar, da darin zusätzlich auch solche Patientinnen und Patienten enthalten sind, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2). Es ist jedoch weiterhin tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen. Für die Untergrenze vernachlässigt der pU weiterhin die Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, jedoch ALK-Inhibitor-naiv sind (Patientengruppe 3). Für die Obergrenze ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und die erst im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren (Patientengruppe 2), unterschätzt.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 2 zeigt die zusammenfassende Bewertung der vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-42 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Brigatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden	608–2866	Die im Rahmen der Stellungnahme angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten stellt im Vergleich zu den Angaben des pU im Dossier (414–2250) eine geeignetere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar. Insgesamt ist dennoch von einer Unterschätzung auszugehen.
a. Angabe aus der Stellungnahme des pU ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-42 [online]. 30.07.2020 [Zugriff: 04.08.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 950). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-42_Brigatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Takeda. Fachinformation Brigatinib (Alunbrig). 2020.
3. Takeda. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 950: Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-42. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/547/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Takeda. Brigatinib (Alunbrig): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 24.04.2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/547/>.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile.
6. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 [online]. [Zugriff: 24.08.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Praevalenzbroschuere/Lokalisationen/C33_34.pdf?_blob=publicationFile.
7. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; Survival [online]. [Zugriff: 24.08.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
8. Griesinger F. Patients with metastatic non-small cell lung cancer and targetable molecular alterations in Germany: treatment and first outcome data from the prospective German registry platform CRISP (AIO-TRK-0315); ESMO Congress 2019; Poster number: 1552P; 27 September - 1 October 2019, Barcelona, Spain. 2019.
9. Roche Pharma. Alectinib (Alecensa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.04.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/285/#tab/dossier>.
10. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 10.09.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

11. Roche. Alecensa: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 13.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 1.0.; Februar 2018; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia: Lungenkarzinoms, nicht-kleinzellig (NSCLC); Leitlinie ICD10: C34.; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: November 2018 [online]. [Zugriff: 03.03.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf>.