



## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	06.Mai 2019
Stellungnahme zu	Brigatinib (NSCLC), Nr. 754, A19-08, Version 1.0, Stand: 11.04.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Indikation</u></b></p> <p>Bronchialkarzinome waren 2016 für 45.776 Todesfälle verantwortlich und somit die dritthäufigste Krebstodesursache (1). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) ist mit ca. 80 % der häufigste histologische Subtyp, mehr als 65 % dieser Patienten haben bereits bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte Erkrankung (2).</p> <p>Etwa 50 % der NSCLC weisen mindestens eine genetische Alteration auf. Für einen Teil dieser Patienten stehen molekular stratifizierte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC richtet sich die Auswahl der Therapie daher nach den (molekular-)genetischen Alterationen (Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutation, Anaplastische-Lymphomkinase-(ALK)-Mutation oder nach dem Protoonkogen Tyrosin-Proteinkinase ROS (ROS1)) bzw. BRAF-V600-Mutation.</p> <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Brigatinib (Alunbrig®) ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden (3).</p> <p>Brigatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der sich unter anderem gegen das Protein ALK richtet. Die ALK ist bei 3–5 % der Patienten mit NSCLC überaktiv. Brigatinib hemmt die Autophosphorylierung von ALK sowie die ALK-vermittelte Phosphorylierung des nachgelagerten Signalproteins STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Dadurch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden ALK-abhängige Signalwege blockiert und es kommt zur Apoptose der Tumorzellen (3). Wie bei anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren kann es durch Mutation der Tumorzellen im Laufe der Behandlung mit einem ALK-Inhibitor zu einer Resistenzentwicklung kommen. Die Resistenz entwickelt sich durch eine Amplifikation des mutierten ALK-Gens oder durch neue ALK-Varianten mit veränderter Aminosäuresequenz.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 23</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Brigatinib</p> <table border="1" data-bbox="315 651 1187 946"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 651 472 719">Fragestellung</th> <th data-bbox="472 651 904 719">Indikation</th> <th data-bbox="904 651 1187 719">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 719 472 898">1</td> <td data-bbox="472 719 904 898">erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden</td> <td data-bbox="904 719 1187 898">Ceritinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gibt an, dass Ceritinib im Beratungsgespräch vom 12.07.2018 vom G-BA als ZVT festgelegt wurde.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu. Nach vorausgegangener Crizotinib-Therapie sind Alectinib, Ceritinib und Brigatinib zugelassen, diese werden in den Leitlinien als Standardbehandlung bei ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC empfohlen (4;5). Die deutsche S3-Leitlinie führt an, dass ALK-Inhibitoren der zweiten Generation angeboten werden sollen und listet dabei in der Reihenfolge als erstes Alectinib auf. Der G-BA stellte für Alectinib gegenüber einer Chemotherapie (mit Pemetrexed oder Docetaxel) einen Anhaltspunkt für einen</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>						
1	erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positivem, fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden	Ceritinib						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geringen Zusatznutzen fest, für Ceritinib jedoch einen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen. Alectinib wäre ebenfalls als ZVT möglich gewesen, dies hätte die Einstufung des Zusatznutzens jedoch nicht geändert, da auch im Vergleich zu Alectinib keine geeigneten Daten vorliegen.	
IQWiG Dossier- bewertung S.5–8  Dossier pU Modul 4A S. 26; S. 107–119; S. 186–199	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></b></p> <p>Der pU identifiziert keine randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Brigatinib mit der ZVT Ceritinib verglichen wurde.</p> <p>Daher sucht der pU nach Studien zur ZVT, die sich für einen indirekten Vergleich eignen. Der Zusatznutzen von Brigatinib gegenüber Ceritinib wird vom pU auf Grundlage eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (MAIC) sowie anhand der Ergebnisse eines einfachen historischen Vergleichs als Sensitivitätsanalyse abgeleitet. Für diese indirekten Vergleiche zieht der pU die Daten des Behandlungsarms B der pivotalen Zulassungsstudie ALTA („Brigatinib-Arm“) (6) und des Interventionsarms der randomisierten, kontrollierten Studie ASCEND-5 („Ceritinib-Arm“) heran (7).</p> <p>Zudem stellt der pU ergänzend die Ergebnisse des Behandlungsarms B der ALTA-Studie (6) sowie der nicht randomisierten, nicht kontrollierten Studie AP26113-11-101 (8) und der Studie ALTA-1L (9) dar, die für die Zulassung von Brigatinib eingereicht wurden. Dabei werden aus den Studien ALTA (6) und AP26113-11-101 (9) nur die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patientenpopulation herangezogen: ALTA-Studie: n = 110; AP26113-11-101-Studie: n = 25.</p> <p>Die ALTA-1L-Studie schloss Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC ein, die zuvor keinen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ALK-Inhibitor erhalten hatten. Damit entspricht die Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Brigatinib.</p> <p>Die Ergebnisse zur ALTA-Studie beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017, die Ergebnisse zur Studie AP26113-11-101 auf dem Datenschnitt vom 21. Februar 2017. Die medianen Nachbeobachtungszeiten betragen 24,3 bzw. 28,3 Monate.</p> <p>Die Ergebnisse zu den vergleichenden Studien beruhen auf dem Datenschnitt vom 29. September 2017 und einem medianen Follow-up von 24,3 Monaten (ALTA) bzw. vom 26. Januar 2016 und einem medianen Follow-up von 16,5 Monaten (ASCEND-5).</p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG eignen sich die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs. Ceritinib.</p> <p>Das IQWiG führt an, dass der pU für den MAIC versucht, die Patientenpopulation des zulassungskonformen Brigatinib-Arms der Studie ALTA (auf der Ebene patientenindividueller Daten) hinsichtlich selektierter Patientencharakteristika der Patientenpopulation des Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5 (auf der Ebene aggregierter Daten) anzugleichen. Mit den daraus resultierenden patientenindividuellen Gewichten berechnet der pU die Ergebnisse zu den verschiedenen Endpunkten für Brigatinib neu und vergleicht diese mit den Ergebnissen des Ceritinib-Arms der Studie ASCEND-5. Im einfachen Vergleich der beiden Studienarme berechnet der pU die Effektunterschiede ohne Berücksichtigung struktureller Unterschiede zwischen den Armen der beiden Studien.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG stuft keines dieser Verfahren als geeignet ein, um ergebnissichere Aussagen zu treffen, da durch die fehlende Randomisierung die Strukturgleichheit der Studienarme nicht sichergestellt ist, auch bei Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischen Faktoren. Die vom pU berechneten Effekte aus beiden Vergleichen sind für keinen der untersuchten Endpunkte groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande gekommen sein könnten. Zudem weist das IQWiG auf die zugelassene Dosis von Ceritinib hin, die im April 2018 aufgrund gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse geändert wurde.</p> <p>Des Weiteren ist die vom pU herangezogene unterstützende Evidenz nicht geeignet, da sich aus der nicht vergleichenden Darstellung der jeweiligen Brigatinib-Ergebnisse des zulassungskonformen Arms der Studie ALTA und der Studie AP26113-11-101 kein Vergleich zur ZVT ergibt. Die Studie ALTA-1L ist nicht geeignet, da die eingeschlossenen Patienten aufgrund der fehlenden Vorbehandlung mit Crizotinib nicht der Zielpopulation entsprechen.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Bewertung des IQWiG nachvollziehbar. Die Unterschiede der Studienkollektive aus den Studien ALTA und ASCEND-5, aus denen die Brigatinib-Arme ausgewählt und untereinander verglichen wurden, sind schon – wenn auch die Populationen demografisch sehr ähnlich sind – nach Metastasierungsorten und Art der Vorbehandlung sehr ausgeprägt. Ein Vergleich kann auch bei versuchter Adjustierung keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für eine vergleichende Nutzenbewertung erbringen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 13	<p>Das Verzerrungspotenzial ist bei dem hier gewählten Verfahren des indirekten Vergleichs sehr hoch, da es sich um heterogene, zahlenmäßig limitierte Kollektive vorbehandelter Patienten mit NSCLC handelt, die in Studien mit in wichtigen Aspekten unterschiedlichem Design behandelt wurden. Solche Vergleiche liefern grundsätzlich keine Ergebnisse von ausreichender Sicherheit – sondern allenfalls Anhaltspunkte, wenn sich bezüglich patientenrelevanter Endpunkte sehr große („dramatische“) Effekte zeigen würden.</p> <p>Das IQWiG weist zurecht darauf hin, dass – wenn schon keine adjustierten indirekten Vergleiche über einen Brückenkomparator angestrebt werden – für Vergleiche oben beschriebener Art auch Ergebnisse aus einarmigen Studien zu Ceritinib und Brigatinib im Indikationsgebiet hätten herangezogen werden müssen. Diesbezüglich ist die Studiensuche des pU für die verwendeten Vergleiche unvollständig.</p> <p>Damit liegen aus Sicht der AkdÄ keine Daten vor, die eine Ableitung des Zusatznutzens erlauben würden.</p>	
Dossier pU Modul 4A S. 159– 175; S. 245– 253	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Sicherheitsprofils von Brigatinib erlauben würden.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass das Risiko insbesondere früher (early-onset) Hypersensitivitätspneumonitiden unter Brigatinib angesichts der immer noch begrenzten Zahl behandelter Patienten schwer abschätzbar ist, obwohl die Ereignisrate unter der neuen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dosierung (90 mg/d für sieben Tage, danach 180 mg/d) abgenommen hat. Hier fehlen noch ausreichende Erfahrungswerte aus Studien oder aus der Versorgungsrealität.</p> <p>Im Interventionsarm der ASCEND-5-Studie erhielten die Patienten Ceritinib in einer Dosierung von 750 mg einmal täglich nüchtern. Im April 2018 wurde die zugelassene Dosierung von Ceritinib auf 450 mg/Tag mit einer Mahlzeit geändert, insbesondere aufgrund von belastenden Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe, die dosisabhängig sind (10). Daher könnte die nicht mehr zulassungskonforme Dosierung von Ceritinib in der ASCEND-5-Studie die Ergebnisse zu Schadensendpunkten zugunsten von Brigatinib beeinflusst haben.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 8–9</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 199– 253; S. 320– 339</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Der pU leitet für Brigatinib im Vergleich zur ZVT Ceritinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist der Zusatznutzen von Brigatinib im Vergleich zur ZVT nicht belegt, da keine geeigneten Daten vorliegen. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu.</p> <p>Für „dramatische“ Effekte, aus denen sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte ergeben würden, wären nach derzeitiger Auffassung (auch des IQWiG) relatives Risiko, Hazard Ratio (HR), Odds Ratio (OR) oder andere relative Effektmaße von &gt; 10 bzw. &lt; 0,10 erforderlich (bei großzügiger Bewertung &gt; 5 bzw. &lt; 0,20) (11).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Solche „dramatischen“ Effekte werden bei den vielen vom pU betrachteten Endpunkten selbst bei Zugrundelegung der großzügigeren Kriterien mit zwei Ausnahmen nicht erreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progressionsfreies Überleben (MAIC-Analyse): HR 0,19; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,11–0,34</li> <li>• intrakranielles Tumoransprechen (einfacher Vergleich): OR 5,04; 95 % CI 1,11–22,97; jedoch auf Basis der Daten von 15 bzw. 17 Patienten, die in die Bewertung einbezogen wurden</li> </ul> <p>Dies reicht aus Sicht der AkdÄ nicht für einen „dramatischen Effekt“ aus. Außerdem sind in die MAIC-Analysen effektiv nur 30,5 der 110 Patienten im Brigatinib-Arm eingegangen. Dies stellt einen erheblichen Unsicherheitsfaktor bez. dieser Analysen dar.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die vorgelegten Daten in keiner Weise dazu geeignet, für die Ableitung des Zusatznutzens von Brigatinib im Vergleich zur ZVT herangezogen zu werden. Daher ist der Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Brigatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>. Letzter Zugriff: 3. Mai 2019.
2. Reck M, Heigener DF, Mok T et al.: Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet 2013; 382: 709-719.
3. Takeda GmbH: Fachinformation "Alunbrig® 30 mg/90 mg/180 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2018.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: November 2018.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - non-small cell lung cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 3. Mai 2019). Fort Washington, Version 3.2019, Stand: 18. Januar 2019.
6. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ 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: 2490-2498.
7. Shaw AT, Kim TM, Crino L 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: 874-886.
8. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ et al.: Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1683-1696.
9. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2027-2039.
10. European Medicines Agency (EMA): Zykadia® - Ceritinib: European Assessment Report (EPAR) (Procedural steps taken and scientific information after authorisation): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/zykadia-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/zykadia-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) (letzter Zugriff: 3. Mai 2019). London, 12. Juli 2018.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 5.0: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf) (letzter Zugriff: 3. Mai 2019). Köln, 10. Juli 2017.