

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brigatinib (Alunbrig[®])

Takeda GmbH

Modul 3 B

*Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen
NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit
einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.*

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

Stand: 24.04.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 10 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 10 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 11 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 11 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 22 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 32 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 35 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 39 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 40 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 41 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 50 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer | 50 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 53 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 55 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 58 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 60 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen | 62 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 64 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 65 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 67 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 67 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen | 79 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 80 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 82 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 83 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 83 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 84 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 85 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 86 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Beschreibung der TNM Stadien nach dem IASLC Staging Project | 17 |
| Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC 8 | 18 |
| Tabelle 3-3: Symptome des Lungenkarzinoms | 20 |
| Tabelle 3-4: Geschlechts- und altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen bei ICD-10-C33-34 für die Jahre 2014 –2016..... | 33 |
| Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland | 33 |
| Tabelle 3-6: Lungenkarzinom - Übersicht zur Mortalität in Deutschland..... | 34 |
| Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 35 |
| Tabelle 3-8: Schätzung der Entwicklung von Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2020-2025... 38 | |
| Tabelle 3-9: Schätzung der Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2020 –2025 | 38 |
| Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 39 |
| Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 51 |
| Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 52 |
| Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 54 |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 56 |
| Tabelle 3-15: Brigatinib: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform | 57 |
| Tabelle 3-16: Alectinib: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform..... | 57 |
| Tabelle 3-17: Crizotinib: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform | 58 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 59 |
| Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 59 |
| Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 60 |
| Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 61 |
| Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisreduktions-Stufen für Alunbrig® | 68 |
| Tabelle 3-23: Bei Alunbrig® empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen..... | 69 |
| Tabelle 3-24: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 5.3 nach Table V.3 Summary Table of Risk Minimization Measures) | 82 |
| Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 85 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 3-1: Häufigkeit onkogener Treibermutationen bei NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom | 12 |
| Abbildung 3-2: EML4-ALK-Translokation und Aktivierung von Signaltransduktionswegen..... | 13 |
| Abbildung 3-3: Inhibition der Anaplastischen Lymphomkinase durch Brigatinib..... | 14 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALK | Anaplastische Lymphomkinase |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| 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 |
| CT | Computertomografie |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EML4 | Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| EU | Europäische Union |
| FDG | Fluordesoxyglukose |
| FISH | Fluorescence in situ Hybridization |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HER2 | Human Epidermal growth factor Receptor 2 |
| IASLC | International Association for the Study of Lung Cancer |
| IHC | Immunhistochemie |
| ILD | Interstitiellen Lungenerkrankung |
| IU | International Unit |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| KIF5B | Kinesin family member 5B |
| LDH | Lactatdehydrogenase |
| MET | Mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| NGS | Next Generation Sequencing |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer) |

| | |
|--------|-------------------------------------------------|
| PET | Positronenemissionstomographie |
| 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 |
| TFG | Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen-fusioniertes Gen |
| TNM | Tumor-Node-Metastasis |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| ULN | Obergrenze des Normalwerts |
| ZfKD | Zentrums für Krebsregisterdaten |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Das Anwendungsgebiet von Brigatinib lautet:

„Alunbrig® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.“ (1)

Aus Sicht von Takeda ergibt sich, anhand der in § 6 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung genannten Kriterien, Crizotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) in der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben (2).

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV fand am 20.06.2019 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt (G-BA Beratungsanforderung 2019-B-077) (3).

Vom G-BA wurde die ZVT auf Basis des geplanten Anwendungsgebietes wie folgt bestimmt:

„Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brigatinib als Monotherapie:

- Crizotinib

oder

- Alectinib “

Die in der Zulassungsstudie ALTA-1L verwendete Vergleichstherapie Crizotinib, die im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzen verwendet wird, entspricht der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Patienten, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

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 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 4. 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 diesem Abschnitt entstammen der Fachinformation von Alunbrig[®], der Verfahrensordnung des G-BA sowie dem Protokoll zum G-BA Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV vom 20.06.2019 (1-3).

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: April 2020. 2020. Available from: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 19. September 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 13.01.2020 B5 in Kraft getreten am 14. Januar 2020. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-077. Wirkstoff: Brigatinib. Datum des Gesprächs: 20.06.2019. 2019.

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 zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Im Jahr 2016 erkrankten etwa 21.500 Frauen und 35.960 Männer an Lungenkrebs, 16.481 Frauen und 29.324 Männer verstarben daran. Damit ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache bei Männern (mit einem Anteil von 23,5 %) und die zweithäufigste bei Frauen (15,7 %). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 21 % 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.

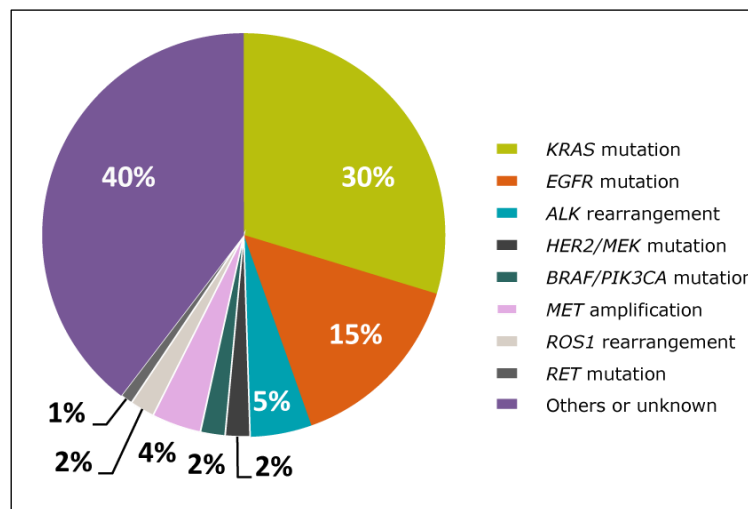


Abbildung 3-1: Häufigkeit onkogener Treibermutationen bei NSCLC-Patienten mit Adenokarzinom

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 ALK-positiven 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).

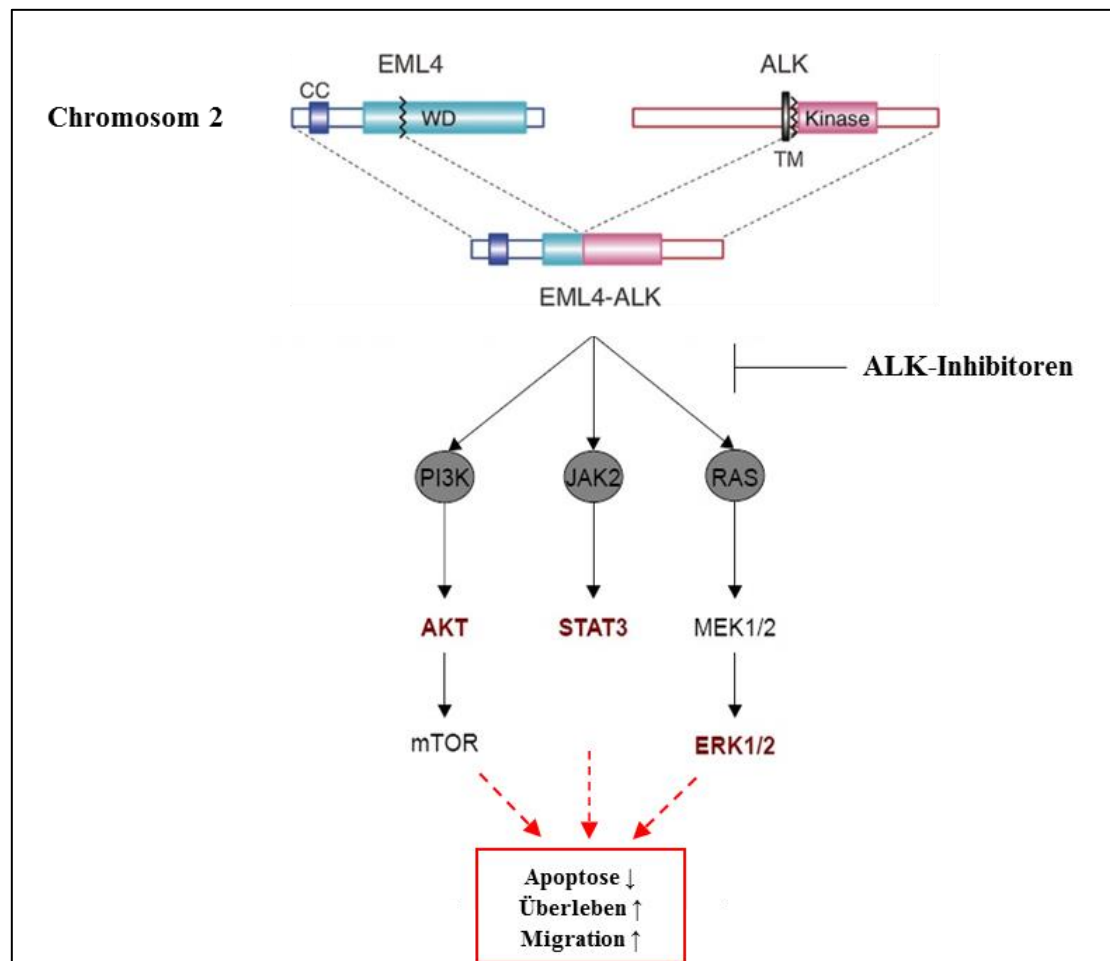


Abbildung 3-2: EML4-ALK-Translokation und Aktivierung von Signaltransduktionswegen
Ref.: modifiziert nach Passaro A et al. (23) und Mano H (24)

Das ALK-induzierte Tumorwachstum kann durch spezifische ALK-Inhibitoren gehemmt werden (23, 25, 26). ALK-Inhibitoren entfalten ihre Wirkung, indem sie die Adenosinriphosphat (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).

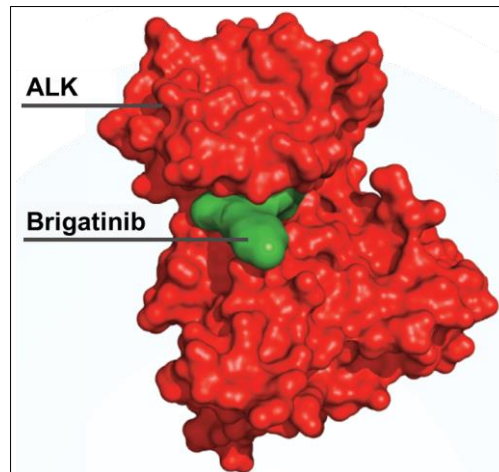


Abbildung 3-3: Inhibition der Anaplastischen Lymphomkinase durch Brigatinib

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 einer ALK-Translokation ziehen (30, 31).

Prognose

Das Lungenkarzinom zählt zu den prognostisch ungünstigsten Krebserkrankungen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 21 % 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. auf Basis von über 130.000 Lungenkrebspatienten in Deutschland (Diagnosezeitraum 2002 –2010) zeigte, dass mehr als 60 % der Patienten mit Tumorstadium Ia nach der Union Internationale

Contre le Cancer (UICC) Stadieneinteilung 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. Mechanismen wie Resistenzmutationen oder die Entwicklung von Hirnmetastasen können die Ursache dafür sein (37). Üblicherweise dauert es ein Jahr bis Patienten eine Resistenz gegen Crizotinib entwickeln (38-40). Die Entstehung von Hirnmetastasen im Krankheitsverlauf ist symptomatisch für das ALK+ NSCLC und verschlechtert die Prognose betroffener Patienten erheblich (35).

Hirnmetastasen

Bei keiner anderen malignen Erkrankung ist die Inzidenz von Hirnmetastasen so hoch wie beim Lungenkarzinom (41, 42). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden an einem ALK-positiven NSCLC. Verglichen mit anderen NSCLC-Subtypen kommt es bei Patienten mit dieser genetischen Aberration häufiger zu einer intrakraniellen Metastasierung (43). Bei Diagnosestellung weisen bereits zwischen 15 % und 35 % der Patienten eine Hirnmetastasierung auf (5, 44-46). Im Laufe der Erkrankung kann dieser Anteil auf bis zu 70 % ansteigen (47).

Hirnmetastasen stellen eine besondere klinische Herausforderung dar und sind häufige Ursache erkrankungsbedingter Morbidität und Mortalität (48, 49). Zu den Behandlungsstrategien gehören je nach Zustand des Patienten, neben der medikamentösen Therapie, die neurochirurgische Resektion, die stereotaktische Bestrahlung und die Ganzhirnbestrahlung (50). Da die überwiegende Mehrheit der Patienten nicht für einen chirurgischen Eingriff geeignet ist, führten die Hirnmetastasen in der Vergangenheit rasch zum Tod der Patienten (51). Jahrzehntlang galt die Ganzhirnbestrahlung als Eckpfeiler der Behandlung von Hirnmetastasen beim NSCLC, die jedoch mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie strahleninduzierten kognitiven Funktionsstörungen einhergeht (52). Die mediane Überlebenszeit von NSCLC-Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen beträgt ein bis zwei Monate (42, 53), unter der Ganzhirn-Strahlentherapie drei bis sechs Monate (54). Eine Phase II Studie, die den Einsatz der Kombinationschemotherapie Pemetrexed und Cisplatin als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und inoperablen Hirnmetastasen untersuchte, zeigte eine mediane Überlebenszeit von 7,4 Monaten. Das progressionsfreie Überleben betrug lediglich 4 Monate (55).

Die unzureichende Effektivität einer initialen systemischen Therapie beim Vorliegen von Hirnmetastasen wird der fehlenden ZNS-Gängigkeit der Chemotherapien zugeschrieben. Diese können die Blut-Hirn-Schranke erst passieren, wenn sie aufgrund von größeren Metastasen funktionell aufgehoben ist und erlauben somit keine effektive Behandlung kleinster Metastasen (41, 56). Große Fortschritte konnten mit der Einführung der ALK-Inhibitoren der ersten Generation erreicht werden. Besonders in der Erstlinientherapie zeigte sich Crizotinib gegenüber der platinbasierten Kombinationschemotherapie als überlegen und konnte eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreichen. In der randomisierten Phase-III-Studie PROFILE 1014 wurde die Wirksamkeit von Crizotinib als Erstlinientherapie im Vergleich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin untersucht. Aufgrund einer hohen Cross-Over Rate wurde das mediane Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn noch nicht erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte mit Crizotinib signifikant verlängert werden. Für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn betrug es 9 Monate im Crizotinib-Arm und 4 Monate im Chemotherapie-Arm (57).

Hirnmetastasen sind jedoch nicht nur ein bedeutender Mortalitätsfaktor, sondern auch mit schwerwiegenden Symptomen verbunden. Häufig treten Kurzatmigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Kopfschmerzen (Hirndruck) auf (58-60). Als Folge von Hirnmetastasen kann es auch zu Krampfanfällen, Schwindel und einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit kommen (61, 62). Auch geht die Ganzhirn- oder stereotaktische Strahlentherapie mit großen Beeinträchtigungen der Lebensqualität einher. Diese ist mit erheblicher Toxizität verbunden und kann zu neurologischen und kognitiven Defiziten führen (50). Das Gehirn ist ein bevorzugter Progressions- und Metastasierungsort bei ALK+ NSCLC-Patienten. Aufgrund der unzureichenden intrakraniellen Wirksamkeit von Crizotinib ist das Fortschreiten der Erkrankung unvermeidlich. Dies wird auf eine unzureichende Penetration der Blut-Hirn-Schranke zurückgeführt (63). So zeigte eine retrospektive Studie, dass jeder fünfte Patient unter der Behandlung mit Crizotinib Hirnmetastasen entwickelte (64). Vor dem Hintergrund der verlängerten Lebenszeit ALK+ NSCLC-Patienten gewinnt die Vermeidung von Hirnmetastasen zunehmend an Bedeutung. Es wird als Folge der Verbesserung von Überlebensergebnissen und Bildgebungsmodalitäten eine steigende Inzidenz berichtet (65, 66).

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 Eastern Cooperative Oncology Group (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 Gewebeproben 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)-Positronenemissionstomographie (PET) oder PET/CT detektiert werden (2, 3, 67).

Stadieneinteilung

Die Klassifikation des Lungenkarzinoms erfolgt gemäß Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Kategorisierung nach dem International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Project (68, 69). 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 UICC ab (Tabelle 3-2) (70).

Tabelle 3-1: Beschreibung der TNM Stadien nach dem IASLC 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 |
| TNM: Tumor-Node-Metastasis; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer Ref.: Eberhardt WEE et al. (68); Rami-Porta R et al. (69) | |

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 T4 | N3 N3 | M0 M0 |
| IVA | jedes T jedes T | jedes N jedes N | M1a M1b |
| IVB | jedes T | jedes N | M1c |
| UICC: Union Internationale Contre le Cancer Ref.: Goldstraw P et al. (70) | | | |

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 nicht-plattenepithelialen NSCLC molekularpathologische Untersuchungen aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen einschließlich ALK-Fusionen vor Beginn der Erstlinientherapie eingeleitet werden. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern und Leichtrauchern (67).

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, Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen–fusioniertes Gen (TFG) und kinesin family member 5B (KIF5B) identifiziert werden können (71). 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 (72-74).

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 (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) – Brustwandschmerzen – 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 (Fatigue) – Fieber – Nachtschweiß |
| Ref.: modifiziert nach DGHO 2019 (2) | |

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 (75). Bedingt durch die Ausbreitung des Primärtumors oder den Befall von Lymphknoten kann es zu Erscheinungen wie Heiserkeit, Brustwandschmerzen oder einem Horner-Syndrom kommen (67).

Ein weiteres Drittel der Symptome ist auf extrathorakale Metastasen zurückzuführen, die überwiegend in Knochen (insbesondere das Achsen skelett und die proximalen Teile der langen Röhrenknochen), Leber, Nebennieren und intraabdominellen Lymphknoten, axillären, supraklavikulären und zervikalen Lymphknoten auftreten (67). Unter den extrathorakalen Fernmetastasen haben Metastasen des Zentralen Nervensystems (ZNS) eine besondere Bedeutung, da sie die Prognose der Patienten ungünstig beeinflussen (64, 76). Sie führen zu erheblichen psychologischen und physiologischen Belastungen der 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 der Patienten durch den Befall des Gehirns verändert werden (77).

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 (61, 62). 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 (Fatigue), Fieber und Nachtschweiß (67).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassungsindikation umfasst das Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor keinen ALK-Inhibitor erhalten haben (78).

Das ALK+ NSCLC ist, verglichen mit anderen NSCLC-Subtypen, besonders mit der Entstehung von Hirnmetastasen assoziiert (43). Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten der Zielpopulation in einem fortgeschrittenen, nicht mehr mit kurativer Intention behandelbaren Stadium IIIB oder IV befinden (67).

Hirnmetastasen stellen eine der wichtigsten Ursachen für die unzureichende Prognose und die verschlechterte Lebensqualität dieser Patientengruppe dar. Häufig treten ZNS-Metastasen als primärer Ort des Progresses bei Patienten mit ALK+ NSCLC auf. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer ständig ansteigenden Inzidenz von Hirnmetastasen. Sie führen zu teils schwerwiegenden Symptomen, die die meist jüngeren, noch im Berufsleben stehenden Patienten, stark einschränken. Das mediane Erstdiagnosealter in dieser Gruppe liegt bei 52 Jahren, während dieses für das Lungenkarzinom insgesamt bei 69 Jahren liegt. Der Frauenanteil beim ALK+ NSCLC ist höher im Vergleich zu anderen Subtypen der Erkrankung (79). Zudem sind die Patienten zum großen Teil Nie- bzw. Leichtraucher (80).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Das NSCLC ist eine schwerwiegende, in der Regel unheilbare Erkrankung, die ohne Behandlung schnell zum Tod der Patienten führt. Aufgrund des asymptomatischen Verlaufs im frühen Stadium liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist eine fortgeschrittene Erkrankung vor, die keine kurative Behandlung mehr zulässt und mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Die Therapie erfolgt palliativ. Besonders ungünstig fällt die Prognose bei Patienten mit Hirnmetastasen aus, die unbehandelt innerhalb von ein bis zwei Monaten und unter Ganzhirn-Strahlentherapie innerhalb von drei bis sechs Monaten versterben (53, 54).

Die Therapieziele für die Behandlung der Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom sind:

- I. Verlängerte Überlebenszeit
- II. Verbesserte Tumor- und Symptomkontrolle
- III. Hemmung cerebraler Metastasierung
- IV. Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität
- V. Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen
- VI. Alternative Therapieoption bei Chemotherapie-Vorbehandlung

Die Entwicklung zielgerichteter Therapien hat dazu beigetragen, die Prognose von Lungenkrebspatienten erheblich zu verbessern. Mit Einführung des ersten ALK-Inhibitors Crizotinib konnte die Chemotherapie als langjähriger Therapiestandard bei der Behandlung des ALK+ NSCLC abgelöst werden (67, 81). Dennoch zeigen viele Patienten auch unter einer zielgerichteten Behandlung nach anfänglichem Ansprechen eine Krankheitsprogression. Diese kann sowohl auf Mechanismen wie Resistenzmutationen als auch auf die Entwicklung bzw. Progression von Hirnmetastasen zurückzuführen sein (37, 47). Die für das ALK+ NSCLC symptomatische Entwicklung von Hirnmetastasen stellt nicht nur einen bedeutenden Mortalitätsfaktor dar, sondern führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Hirnmetastasen stellen zusätzlich zu den durch die Primärerkrankung verursachten Symptomen eine schwerwiegende Belastung für die Patienten dar. Besonders Patienten mit cerebraler Metastasierung sind aufgrund ihrer deutlich schlechteren Prognose auf die effektivste zielgerichtete Erstlinienbehandlung angewiesen.

In Anbetracht steigender Therapiedauern mit ALK-Inhibitoren gewinnt die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie weiter an Bedeutung. Gerade für jüngere, noch im Berufsleben stehende Patienten ist die Vermeidung belastender Krankheitssymptome

sowie therapiebedingter Nebenwirkungen besonders wichtig, um weiter am gesellschaftlichen Leben teilnehmen zu können. So schränken langanhaltende therapiebedingte Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall die Patienten in ihrem Alltag ein und können den sozialen Rückzug nach sich ziehen oder zu Therapieunterbrechungen bis hin zu Therapieabbrüchen führen.

Es besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf nach Behandlungen, die zu einer Verbesserung der Prognose, insbesondere bei Vorliegen intrakranieller Metastasierung, beitragen und dem Patienten durch effektive Tumorkontrolle ein beschwerdefreieres Leben ermöglichen. Trotz verfügbarer zielgerichteter Erstlinientherapien erhalten einige Patienten weiterhin eine Chemotherapie zu Behandlungsbeginn. Mit Brigatinib steht ein hochwirksamer und verträglicher ALK-Inhibitor der zweiten Generation zur Verfügung, der als erste zielgerichtete Therapie auch nach einer anfänglichen Chemotherapie-Vorbehandlung eingesetzt werden kann.

Im Folgenden soll darauf eingegangen werden, wie sich der therapeutische Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK+ NSCLC in Bezug auf die Therapieziele und Versorgungsrealität decken lässt.

I. Verlängerte Überlebenszeit

- Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach weiterer Verbesserung der Prognose bzw. Verlängerung der Überlebenszeit, besonders für Patienten mit ZNS-Metastasen.

Bis zur Einführung der zielgerichteten ALK-Inhibitoren war die platinbasierte Chemotherapie Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung. Nach einer populationsbasierten Analyse von Eberle et al., die Daten von über 130.000 Lungenkrebspatienten in Deutschland (Diagnosezeitraum 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). Mit Einführung von Crizotinib im Jahr 2012 verbesserte sich die Prognose deutlich. Besonders in der Erstlinientherapie zeigte sich Crizotinib gegenüber der platinbasierten Kombinationschemotherapie als überlegen und konnte eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreichen. In der randomisierten Phase 3 Studie PROFILE 1014 wurde die Wirksamkeit von Crizotinib als Erstlinientherapie im Vergleich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie untersucht. Die finale Analyse zeigte eine signifikante Überlegenheit der Crizotinib-Therapie für das Gesamtüberleben (HR: 0,346; 95%-KI: 0,081; 0,718) nach Adjustierung des Cross-Over Effektes. Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie als Erstlinientherapie erreichten demnach ein medianes OS von 47,5 Monaten (95% -KI, 32,2; NE). Bei Patienten mit einer Crizotinib-Erstlinientherapie wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht (95%-KI: 45,8; NE) (57). Ein Vorteil im Gesamtüberleben des 2017 eingeführten zielgerichteten ALK-Inhibitors Alectinib gegenüber Crizotinib in der Erstlinientherapie des ALK+ NSCLC konnte bislang nicht nachgewiesen werden (82).

Eine besondere Herausforderung in der Behandlung des ALK+ NSCLC stellt die Entstehung von Hirnmetastasen dar. Diese können bereits zu Therapiebeginn vorliegen oder im Laufe der Behandlung entstehen. Der Einsatz einer platinbasierten Kombinationschemotherapie als Erstlinienbehandlung für NSCLC-Patienten mit Hirnmetastasen zeigte nur unzureichende Effektivität (55). Obwohl die Einführung von Crizotinib große Fortschritte ermöglichte, ist das Fortschreiten der Erkrankung unvermeidlich. Typischerweise dauert es ein Jahr bis Patienten eine Resistenz gegen Crizotinib entwickeln (38-40). Das Gehirn ist dabei ein bevorzugter Progressions- und Metastasierungsort. So zeigte eine retrospektive Studie, dass jeder fünfte Patient unter der Behandlung mit Crizotinib Hirnmetastasen entwickelte (64). Es besteht daher ein therapeutischer Bedarf nach Wirkstoffen mit einer verbesserten intrakraniellen Wirksamkeit.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brigatinib

Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline scheinen besonders von der Therapie mit Brigatinib zu profitieren. In der Subgruppenanalyse konnte bei Patienten, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Das Mortalitätsrisiko konnte mit Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib um mehr als die Hälfte reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,21; 0,99]). Der besonders stark ausgeprägte Effekt in dieser prognostisch ungünstigen Patientengruppe lässt auf eine bessere ZNS-Wirksamkeit der Substanz schließen. Auch für die Gesamtpopulation ließ sich eine Tendenz für ein verlängertes Gesamtüberleben feststellen, jedoch konnte aufgrund einer hohen Crossover-Rate (44,2 %) keine signifikante Überlegenheit erreicht werden (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,57; 1,47]; p=0,7710).

II. Verbesserte Tumorkontrolle und Symptomreduktion

- Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die langfristig das Tumorwachstum kontrollieren, um eine Verlängerung des PFS verbunden mit einer geringen Symptomlast für die Patienten zu erreichen.

Trotz der guten Therapieergebnisse unter Crizotinib erleiden die meisten Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Therapie einen Progress. Crizotinib erreichte in der Zulassungsstudie PROFILE 1014 ein medianes progressionsfreies Überleben von 10,9 Monaten gegenüber 7,0 Monaten unter Chemotherapie. In der ALTA-1L Studie lag das mediane PFS von Crizotinib bei 11,0 Monaten, neben einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 61,6 %. Somit spricht ein großer Teil der Patienten weiterhin nicht auf die Therapie mit Crizotinib an und es besteht ein hoher Bedarf nach weiterer Verbesserung der Ansprech- und PFS-Raten (57).

Der Stellenwert 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 von großer Bedeutung (83, 84). Die krankheitsbedingte

Symptomatik wie Husten, Gewichtsverlust, Dyspnoe und Brustschmerzen schränkt das tägliche Leben der Patienten stark ein und verschlimmert sich oft im Verlauf der Erkrankung (2). Gerade für jüngere Patienten, die im Berufsleben stehen oder eine Familie haben, ist die Kontrolle der Symptomatik sehr wichtig, um weiter ihren Alltag bewältigen zu können. Mit den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten lässt sich dies jedoch nur begrenzt erzielen.

Neben den tumorbedingten Symptomen können therapiebedingte Nebenwirkungen die Symptomlast der Patienten zusätzlich erhöhen und die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Hierzu zählen insbesondere gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall und Verstopfung. Die Vermeidung sowohl belastender Krankheitssymptome als auch therapiebedingter Nebenwirkungen ist besonders wichtig, um den Patienten weiterhin eine Teilnahme am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen. Langanhaltende therapiebedingte Nebenwirkungen dieser Art schränken Patienten in ihrem Alltag ein, können sozialen Rückzug nach sich ziehen, die Therapieadhärenz reduzieren und zu Therapieunterbrechungen bis hin zu Therapieabbrüchen führen. Es bedarf weiterer Therapiealternativen, die den Patienten zu einem möglichst langen und weitgehend beschwerdefreien Leben verhelfen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brigatinib

Als Voraussetzung einer effektiven Tumorkontrolle konnte Brigatinib sowohl das Tumorsprechen, das progressionsfreie Überleben als auch die Zeit bis zum Progress gegenüber Crizotinib signifikant verbessern. Das mediane progressionsfreie Überleben von 11,0 Monaten im Crizotinib-Arm konnte auf 23,98 Monate im Brigatinib-Arm verlängert werden. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von über 13 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Brigatinib um 52 % gesenkt werden. Auch die objektive Ansprechrates (ORR) war unter Brigatinib-Therapie statistisch signifikant erhöht.

In Konsequenz zeigte sich unter Brigatinib eine deutlich verbesserte Symptomkontrolle gegenüber Crizotinib. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung zeigten signifikante Vorteile zugunsten von Brigatinib. Die Vorteile in der Kontrolle der Symptome spiegeln sich auch in den entsprechenden unerwünschten Ereignissen Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und verringerter Appetit wider.

III. Hemmung der cerebralen Metastasierung

- Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen zu verlängern bzw. ihr Auftreten gänzlich zu verhindern.

Hirnmetastasen sind von besonders großer therapeutischer Bedeutung, insbesondere weil sie durch schnelle Ausbreitung und Wachstum einen hohen Therapiedruck verursachen. Sie sind mit einer erhöhten Mortalität und schwerwiegenden Symptomen verbunden. Häufig treten ZNS-Metastasen als primärer Ort des Progresses bei Patienten mit ALK+ NSCLC auf.

Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer ständig ansteigenden Inzidenz von Hirnmetastasen. Neben der Verkürzung der Lebensdauer bedeuten sie eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität, da sie zu psychologischen und physiologischen Belastungen der Patienten führen. Typische durch Hirnmetastasen hervorgerufene Symptome sind Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen, Übelkeit oder Bewusstseinsstörungen. Ebenso können fokale neurologische Ausfälle auftreten wie z.B. Lähmungserscheinungen, Gedächtnisverlust und kognitiver Verfall (61, 62). Das zentrale Ziel bei der Therapie des ALK+ NSCLC ist die Vermeidung der cerebralen Metastasierung bei gleichzeitiger Lebensverlängerung sowie die Arretierung des Wachstums bereits existierender Hirnmetastasen, welches mit Crizotinib bislang nicht hinreichend erreicht wurde (63, 64).

Die Lebensqualitätseinschränkung durch hervorgerufene Symptome ist hoch und die Prognose der Patienten verschlechtert sich deutlich. Des Weiteren kann eine Ganzhirnbestrahlung notwendig werden, die mit neurokognitiver Toxizität einhergeht und eine hohe Belastung für die Patienten darstellt. Um das Wachstum von Hirnmetastasen zu kontrollieren bzw. eine deutliche Verzögerung der Entwicklung cerebraler Metastasen zu erreichen, ist ein hohes intrakranielles Ansprechen des Tumors auf die Therapie notwendig. Eine weitere Therapieoption mit einer verbesserten ZNS-Gängigkeit, die eine Hemmung der ZNS-Progression ermöglicht, bedeutet einen großen therapeutischen Fortschritt für die Patienten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brigatinib

Brigatinib erwies sich als substanziell wirksamer in der Vermeidung eines ZNS-Progresses, der sowohl einen Progress bereits zu Studienbeginn vorliegender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen umfasste. Es konnte ein Gesamtüberlebensvorteil für die prognostisch ungünstige Subpopulation der Patienten gezeigt werden, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwies. Das Mortalitätsrisiko konnte bei einer Behandlung mit Brigatinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Crizotinib statistisch signifikant um 55 % reduziert werden. Ihr Risiko zu versterben oder einen Progress zu erleiden verringerte sich gegenüber Crizotinib um 81 %.

Der Behandlungsvorteil bei Patienten mit cerebraler Metastasierung ist auf die besondere ZNS-Wirksamkeit und ZNS-Gängigkeit von Brigatinib zurückzuführen, die sich in einem verringerten Risiko für einen ZNS-Progress (HR: 0,30 [0,17; 0,53]), einer statistisch signifikanten, dramatisch höheren intrakraniellen Ansprechrate (OR: 11,75 [4,19; 32,91]) und einem statistisch signifikant verringerten Risiko für ein intrakranielles PFS-Ereignis (HR: 0,44 [0,29; 0,69]) zeigte. Dadurch kann zusätzlich eine für Patienten belastende Ganzhirnbestrahlung und die genannten zusätzlichen Belastungen durch ZNS-Metastasen vermieden bzw. deutlich hinausgezögert werden.

IV. Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität

- Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach Therapieoptionen, die einen langfristigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei zunehmender Behandlungsdauer ermöglichen.

Bereits die Diagnose des Lungenkarzinoms ist für die Patienten sehr belastend, da sich die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt oftmals bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. So erfahren Patienten bei Diagnosestellung, dass sie an einer Krebserkrankung leiden und ihre Lebenszeit dramatisch verkürzt ist. Die Lebensqualität der Patienten ist direkt betroffen, weshalb der psychoonkologischen Betreuung und Unterstützung während der Diagnostik, im Therapieverlauf und in der Nachsorge ein besonderer Stellenwert zukommt (67).

Neben dem emotionalen Stress und der psychischen Belastung ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bedeutet die Erkrankung auch eine große körperliche Belastung. Diese wird durch eine im Alltag stark einschränkende und belastende Symptomatik hervorgerufen, die unter anderem die Fähigkeit, körperlich aktiv zu sein, wie längere Spaziergänge zu unternehmen, sich körperlich anzustrengen sowie alltägliche Dinge wie die Nahrungsaufnahme erschwert bzw. unmöglich macht. Sowohl die Zunahme tumorbedingter Symptome als auch die schlechte Verträglichkeit vorhandener Therapien gehen mit Einbußen der Lebensqualität einher. Durch das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen und Augenerkrankungen ziehen sich die Patienten weiter aus ihrem sozialen und beruflichen Umfeld zurück, sind erschöpft und immer weniger in der Lage, alltägliche Aktivitäten auszuführen.

Ein besonders wichtiger Faktor, der direkten Einfluss auf die Lebensqualität hat, sind Metastasen im Gehirn. Einer Analyse zufolge berichten Patienten mit Hirnmetastasen im ersten Therapiejahr eine 28%-ige Verschlechterung der Lebensqualität. Dies war insbesondere auf die Ganzhirnbestrahlung und die stereotaktische Strahlentherapie zurückzuführen, die mit starken akuten Nebenwirkungen wie neurokognitiver Toxizität und Radionekrose einhergehen (85, 86).

Seit der Einführung von Crizotinib konnte keine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Anwendungsgebiet nachgewiesen werden. Mit den neuen zielgerichteten Therapien gelang es bisher nicht, die Lebensqualität im Therapieverlauf dauerhaft zu verbessern (87, 88). Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen Wirkstoffen, die die Lebensqualität langfristig erhalten oder verbessern können, um den Patienten auch unter Therapie eine Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen. Dies ist besonders relevant für jüngere Patienten, die ein Familienleben führen und im Berufsalltag stehen. Für die Betroffenen ist die Verbesserung ihrer Lebensqualität neben der Wirksamkeit und der Verträglichkeit das entscheidende Kriterium für die Beurteilung einer Therapie (83, 84, 89).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brigatinib

Brigatinib führte im Vergleich zu Crizotinib zu einem deutlich längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Funktionsskalen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion. Es zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Brigatinib. Insbesondere die hohe ZNS-Wirksamkeit und das günstige Verträglichkeitsprofil von Brigatinib haben zu einer Verbesserung der Lebensqualität geführt, indem es die Patienten deutlich weniger in ihrem Alltag eingeschränkt.

Brigatinib führte bei den Patienten zu einem längeren Erhalt der Fähigkeit, körperlich aktiv zu sein sowie alltägliche Dinge wie die Nahrungsaufnahme oder den Toilettengang selbstständig zu bewerkstelligen (Körperliche Funktion), zu positiven Auswirkungen auf das seelische Befinden (Emotionale Funktion) sowie zu positiven Auswirkungen auf das Familienleben (Soziale Funktion).

Dies stellt eine bisher nicht erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Crizotinib dar und ist für das vorliegende Anwendungsgebiet von enormer Bedeutung, da ALK-positive NSCLC-Patienten im Vergleich zu unselektierten Lungenkrebspatienten deutlich jünger sind, häufig noch im Berufsleben stehen und ein Familienleben führen.

V. Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen

- Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach verträglichen Behandlungsalternativen, welche die Patienten weniger stark in ihrem täglichen Leben beeinträchtigen.

Die Lebensqualität der Patienten unter Therapie kann neben den belastenden tumorbedingten Symptomen und den durch die Entwicklung von Hirnmetastasen hervorgerufenen zusätzlichen Belastungen insbesondere durch therapiebedingte Nebenwirkungen beeinträchtigt werden. Besonders die den Alltag weiter einschränkenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung sind für die Betroffenen oft ein Tabuthema und können zu weiterer Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Aktivitäten führen. Unter Berücksichtigung der immer länger werdenden Therapiedauern mit ALK-Inhibitoren gewinnt die Verträglichkeit der Therapie weiter an Bedeutung. Erreichen Nebenwirkungen ein nicht mehr tolerierbares Ausmaß, kann dies von Dosisreduzierungen über Therapieunterbrechungen, bis hin zum Therapieabbruch führen – sowohl aufgrund ärztlicher Veranlassung als auch durch Patientenwunsch. Patientenpräferenzstudien bei Patienten mit NSCLC haben gezeigt, dass neben PFS und tumor-assoziierten Symptomen die therapiebedingten Nebenwirkungen das wichtigste Kriterium für die Therapiewahl sind (83, 90).

Unter der Therapie mit Crizotinib und anderen für die Erstlinientherapie zugelassenen ALK-Inhibitoren treten sehr häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung auf (87, 88, 91). Sowohl Übelkeit und Erbrechen als auch Diarrhoen haben in der Wahrnehmung der Patienten einen besonders negativen Einfluss auf ihre täglichen Aktivitäten, da sie dazu führen können, dass sich die Patienten aus ihrem sozialen

Umfeld weiter zurückziehen. Dies kann sich auf das familiäre, soziale und berufliche Leben niederschlagen und beeinflusst die Lebensqualität der Patienten erheblich. Verminderter Appetit und Augenerkrankungen, welche von einem großen Teil der Patienten unter Crizotinib-Therapie berichtet werden, können ebenfalls einen erheblichen Einfluss auf die Patienten haben.

Unter Crizotinib-Therapie berichteten in der ALTA-1L über die Hälfte der Patienten (54,7 %) von Augenerkrankungen, welche sich in Photopsie, Sehschwäche und Verschwommenem Sehen äußerten. Diese können die Patienten in ihren täglichen Aktivitäten und in ihrer Mobilität weiter beeinträchtigen, indem das Fahren eines Kraftfahrzeuges und der damit verbundene Arbeits- und Einkaufsweg nicht mehr möglich ist, das Lesen von Büchern und Arbeiten an einem Computer erschwert bzw. unmöglich wird und die Möglichkeit der gesellschaftlichen Teilhabe damit deutlich reduziert wird.

Auch Ödeme und verringerter Appetit werden von einem großen Teil der Patienten unter Crizotinib-Therapie beschrieben. Eine weitere belastende Nebenwirkung der Crizotinib-Therapie sind Geschmacksstörungen, die in Verbindung mit einem verringerten Appetit die Patienten in ihrer täglichen Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. Diese Einschränkung kann zu einer zusätzlichen Belastung des Gesundheitszustands der Patienten führen, da eine reduzierte Nahrungsaufnahme zu Gewichtsabnahme und Kraftverlust führen kann. Ödeme können neben der Einschränkung der Mobilität äußerst schmerzhaft sein und Folgeerkrankungen, wie beispielsweise eine Stauungsdermatitis nach sich ziehen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brigatinib

Brigatinib weist ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Crizotinib auf, welches sich zusammen mit der besseren Wirksamkeit auf das verbesserte Lebensqualitätsprofil von Brigatinib auswirkt. Sowohl das Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses unabhängig des Schweregrades als auch eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades ≤ 2 wurde signifikant reduziert.

Das günstigere Sicherheitsprofil von Brigatinib besteht insbesondere in einem signifikant verringerten Risiko für gastrointestinale unerwünschte Ereignisse wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung, welches die signifikant bessere Kontrolle der entsprechenden patientenberichteten Endpunkte bestätigt.

Brigatinib konnte zudem zeigen, dass die Risiken für die den Alltag weiter einschränkenden Augenerkrankungen Photopsie und Sehschwäche sowie für verringerten Appetit und Ödeme signifikant reduziert werden. Da ALK+ NSCLC-Patienten durch die zielgerichtete Behandlung mittlerweile deutlich länger unter Therapie sind, ist es für Betroffene noch wichtiger, dass belastende unerwünschte Ereignisse mit Brigatinib verhindert bzw. möglichst lange hinausgezögert werden können.

VI. Alternative Therapieoption bei Chemotherapie-Vorbehandlung

- Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach effektiveren Therapiealternativen, die auch nach einer Chemotherapie-Vorbehandlung eingesetzt werden können.

Trotz verfügbarer zielgerichteter Erstlinientherapien erhalten einige Patienten weiterhin eine Chemotherapie zu Behandlungsbeginn. Der Grund für den initialen Einsatz einer Chemotherapie trotz der jahrelangen Verfügbarkeit der neuen Substanzklasse der ALK-Inhibitoren kann in der längeren Dauer der molekulargenetischen ALK-Testung liegen. Weiterhin kann bei Erstdiagnose ein hoher Therapiedruck vorliegen, denn die Symptomlast ist hier besonders hoch. Ärzte und Patienten entscheiden sich in dieser Situation für die Initiierung der Chemotherapie.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brigatinib

Brigatinib ist der einzige ALK-Inhibitor der zweiten Generation, der bei Patienten nach Chemotherapie-Vorbehandlung getestet und zugelassen wurde. Brigatinib zeigte in der ALTA-1L Studie bei Chemotherapie-vorbehandelten Patienten vergleichbar gute Behandlungseffekte im Vergleich zur Gesamtpopulation und stellt somit eine wichtige Therapiealternative für Patienten dar, die zuvor mit einer Chemotherapie behandelt wurden.

Schlussfolgerungen:

- Brigatinib ist eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit ALK+ NSCLC und deckt den therapeutischen Bedarf nach weiterer Verbesserung der Prognose, insbesondere für Patienten mit ZNS-Metastasen. Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn profitierten besonders von der Behandlung mit Brigatinib und der besonders stark ausgeprägte Effekt in dieser prognostisch ungünstigen Patientengruppe lässt auf eine bessere ZNS-Wirksamkeit der Substanz schließen.
- Brigatinib ermöglicht eine verbesserte Tumor- und Symptomkontrolle und deckt den therapeutischen Bedarf nach neuen Therapien, die langfristig das Tumorwachstum kontrollieren und eine geringe Symptomlast für den Patienten erreichen. Brigatinib zeigte eine deutlich verbesserte Symptomkontrolle gegenüber Crizotinib in den Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung und konnte das progressionsfreie Überleben um über 13 Monate verlängern.
- Brigatinib deckt den Bedarf nach einer cerebral wirksamen Substanz, indem es sich als effektiv in der Vermeidung eines ZNS-Progresses zeigte, der sowohl einen Progress bereits zu Studienbeginn vorliegender als auch die Entwicklung neuer Hirnmetastasen umfasste. Die ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib zeigte sich zudem in einer höheren intrakraniellen Ansprechrate.

- Brigatinib deckt den therapeutischen Bedarf nach neuen Therapieoptionen, die einen langfristigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei zunehmender Behandlungsdauer ermöglichen. Unter der Behandlung mit Brigatinib zeigten sich klinisch relevante Unterschiede in den Funktionsskalen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion. Dies stellt eine bisher nicht erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Crizotinib dar.
- Brigatinib deckt den therapeutischen Bedarf nach verträglicheren Therapieoptionen, die die Patienten in ihrem täglichen Leben weniger stark beeinträchtigen. Brigatinib weist ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Crizotinib auf, welches sich insbesondere in einem signifikant verringerten Risiko für Augenerkrankungen und gastrointestinale unerwünschte Ereignisse wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung zeigte.
- Brigatinib deckt den therapeutischen Bedarf nach effektiveren Therapieoptionen, die auch nach einer Chemotherapie-Vorbehandlung eingesetzt werden können. Als erster ALK-Inhibitor der zweiten Generation wurde Brigatinib auch bei Patienten nach einer initialen Chemotherapie-Behandlung untersucht und zugelassen.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Da für das vorliegende Indikationsgebiet in Deutschland epidemiologischen Daten nicht 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 2019 bilden auf Landesebene erhobene Krebsregisterdaten für die Jahre 2015 und 2016, 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 31.12.2016 noch lebenden Personen ein, die zwischen 2012 und 2016 neu an einem Lungenkarzinom erkrankt sind (1).

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Nach Angaben des RKI-Berichts lag die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2016 in Deutschland bei 38.200 Frauen und 58.300 Männern.

Basis für die altersspezifische Prävalenz in Tabelle 3-4 bilden die aktuell verfügbaren epidemiologischen Maßzahlen aus dem Jahr 2016. 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: 31.07.2019). Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen war geschlechtsübergreifend am häufigsten von der Erkrankung betroffen (Tabelle 3-4).

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 2014 –2016

| Altersgruppe | 2014 | | 2015 | | 2016 | |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | weiblich | männlich | weiblich | männlich | weiblich | männlich |
| 0 – 44 | 879 | 901 | 859 | 872 | 853 | 844 |
| 45 – 54 | 4.463 | 4.805 | 4.497 | 4.567 | 4.237 | 4.282 |
| 55 – 64 | 9.611 | 14.417 | 10.109 | 14.707 | 10.504 | 14.672 |
| 65 – 74 | 11.308 | 20.704 | 11.835 | 20.287 | 12.259 | 19.897 |
| 75 und älter | 9.314 | 17.782 | 9.800 | 18.289 | 10.298 | 18.569 |
| 5 – Jahres-Prävalenz | 35.575 | 58.609 | 37.100 | 58.722 | 38.151 | 58.264 |
| Ref.: Datenbankabfrage ZfKD 2020 (92) | | | | | | |

Wie in Tabelle 3-4 erkennbar, wurde für den Zeitraum von 2014 bis 2016 bei Frauen eine Zunahme dokumentiert. Bei Männern blieb die 5-Jahres-Prävalenz weitestgehend konstant.

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

Gemäß RKI erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland 21.500 Frauen und 35.960 Männer an einem Lungenkarzinom. Die altersstandardisierten Erkrankungsrate betragen bei Frauen 31,9/100.000 und bei Männern 59,9/100.000 (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland

| Inzidenz | 2015 | | 2016 | | Prognose für 2020 | |
|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------------------|--------|
| | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer |
| Neuerkrankungen | 21.470 | 36.860 | 21.500 | 35.960 | 25.920 | 36.460 |
| Rohe Erkrankungsrate | 51,7 | 91,8 | 51,5 | 86,6 | 62,4 | 90,1 |
| Standardisierte Erkrankungsrate | 31,9 | 59,9 | 31,4 | 57,5 | 36,7 | 55,1 |
| Medianes Erkrankungsalter | 69 | 70 | 69 | 70 | | |
| Ref.: RKI 2019 (1) | | | | | | |

Die Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2020 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 2016 sowie dem prognostizierten Wert für das Jahr 2020. 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 Bevölkerungsvorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes schrieben die Autoren des Berichts diese Trends bis ins Jahr 2020 fort. Die Prognose der Inzidenz für das Jahr 2020 belief sich im aktuellen RKI-Bericht auf 62.380 (25.920 neuerkrankte Frauen und 36.460 neuerkrankte Männer). Dies entspräche einer altersstandardisierten Erkrankungsrate von 36,7/100.000 (Frauen) bzw. 55,1/100.000 (Männer).

Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2016 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 2015 und 2016 zeigen.

Mortalität

Im Jahr 2015 verstarben 15.881 Frauen und 29.378 Männer an einem Lungenkarzinom (Tabelle 3-6). Damit ist Lungenkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Männern (mit einem Anteil von 24 %) und die zweithäufigste bei Frauen (15 %).

Tabelle 3-6: Lungenkarzinom - Übersicht zur Mortalität in Deutschland

| Mortalität | 2015 | | 2016 | | 2017 | |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer |
| Sterbefälle | 15.881 | 29.378 | 16.481 | 29.324 | 16.382 | 28.692 |
| Rohe Sterberate | 38,1 | 73,1 | 39,5 | 72,2 | 39,1 | 70,4 |
| Standardisierte Sterberate | 22,1 | 46,5 | 22,6 | 45,7 | 22,1 | 43,9 |
| Medianes Sterbealter | 71 | 72 | 71 | 72 | 71 | 72 |
| Ref.: RKI 2019 (1) | | | | | | |

Die altersstandardisierten Sterberaten betragen 2017 bei Frauen 22,1/100.000 und bei Männern 43,9/100.000 (1).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: 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) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. | 473 – 2.571 | 414 – 2.250 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden 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 Alectinib (18, 93). Im Jahr 2017 entschied der G-BA über den Zusatznutzen von Alectinib angewendet als Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. Gegenstand des

Bewertungsverfahrens im Jahr 2018 war die Indikationserweiterung für die Erstlinienbehandlung. In Abgrenzung dazu ist zu beachten, dass für die Behandlung mit Brigatinib in der vorliegenden Indikation auch Patienten in Betracht kommen, die bereits eine Vorbehandlung erhalten haben, sofern diese kein ALK-Inhibitor war.

Untergrenze der Zielpopulation

Die Ableitung der Untergrenze erfolgt unter der Annahme, dass alle Patienten höherer Linien bereits eine zielgerichtete Therapie erhalten haben. Damit würde sich die Zielpopulation auf neuerkrankte Patienten beschränken. Hierzu wird die Vorgehensweise zur Einschränkung der Patientenpopulation aus den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib (Erstlinienbehandlung) aus dem Jahr 2018 übernommen (93). Diese erfolgte unter Anwendung der folgenden Rechenschritte:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 79,34 % bis 82,03 % (49.492 bis 51.170 Patienten).
2. Davon befinden sich 51,8 % bis 58,76 % der Patienten im Stadium IIIB oder im Stadium IV (25.637 bis 30.068 Patienten).
3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positiven Tumoren liegt bei 2,0 bis 3,9 %. Dementsprechend weisen 513 bis 1.173 Patienten einen ALK-positiven Tumor auf.
4. Eine Erstlinientherapie wird in 92,3 % bis 93,7 % der Fälle durchgeführt (473 bis 1.099 Patienten).
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,5 % ergibt sich eine Spanne von 414 bis 962 Patienten.

Als Grundlage für die Berechnung wird die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 in Höhe von 62.380 Patienten herangezogen (siehe Tabelle 3-5). Der unter Schritt 5 aufgeführte Anteil GKV-versicherter Patienten wurde unter Berücksichtigung aktuellerer Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamts angepasst. Demnach waren im Jahr 2018 72,78 Millionen Menschen in Deutschland gesetzlich krankenversichert (94). Der Bevölkerungsstand zum 30.09.2019 lag bei 83,15 Millionen (95). Dies ergibt einen Anteil an GKV-Versicherten von 87,5 %.

Obergrenze der Zielpopulation

Die Ableitung der Obergrenze erfolgt unter der Annahme, dass auch Patienten höherer Linien ALK-Inhibitor-naiv sein können. Hierzu wird die Herleitung aus den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib (nach Vorbehandlung mit Crizotinib) aus dem Jahr 2017 herangezogen (18). Aktuelle Registerdaten geben Aufschluss über den Anteil, der Patienten, die bislang noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Anhand der auf dem ESMO-Kongress 2019 präsentierten Ergebnissen des CRISP-Registers, wurden 47,3% aller ALK-positiven Patienten der Erstlinie mit einem ALK-Inhibitor therapiert (96). Die Berechnung aus den Tragenden

Gründen wird daher um einen weiteren Rechenschritt ergänzt, in dem ein Anteil von 52,7 % ALK-Inhibitor-naiver Patienten angenommen wird (Schritt 4):

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 79,34 – 82,03 %. (76.563 – 130.329 Patienten)
2. Davon befinden sich 61,6 - 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB / IV. (47.163 – 86.148 Patienten)
3. Der Anteil der Patienten mit ALK-positivem Tumor liegt bei 2 – 7 %. (943 – 6.030 Patienten)
4. Der Anteil von Patienten ohne eine Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor liegt bei 52,7 %. (497 – 3.178 Patienten)
5. Für 80,9 % der Patienten kommt eine weitere systemische Therapie infrage (ca. 402 – 2.571 Patienten)
6. Ein Anteil von 87,5 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert (351 – 2.250 Patienten)

Als Grundlage für die Berechnung wird, analog zu der Vorgehensweise in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Alectinib, als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz und als Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz zuzüglich der prognostizierten Inzidenz herangezogen. Gemäß der Angaben aus Abschnitt 3.2.3 beläuft sich die Untergrenze auf 96.500 Patienten und die Obergrenze auf 158.880 Patienten (96.500 + 62.380, siehe Tabelle 3-5). Der unter Schritt 6 aufgeführte Anteil GKV-versicherter Patienten wurde unter Berücksichtigung aktuellerer Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamts angepasst. Demnach waren im Jahr 2018 72,78 Millionen Menschen in Deutschland gesetzlich krankenversichert (94). Der Bevölkerungsstand zum 30.09.2019 lag bei 83,15 Millionen (95). Dies ergibt einen Anteil an GKV-Versicherten von 87,5 %.

In der Synthese beider Herleitungen folgt für die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, eine Spanne von 414 – 2.250 Patienten.

Die oben dargelegten Kalkulationsschritte können ebenfalls anhand der im Anhang hinterlegten Excel-Tabelle nachvollzogen werden (97).

Prognose zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für den Zeitraum 2021 bis 2025 wurde analog zur Schätzung der Zielpopulation für das Jahr 2020, wie oben beschrieben, berechnet. Dabei wurde die Inzidenz der Folgejahre wie folgt geschätzt:

$$Inzidenz_{Jahr} = \left(\sqrt[4]{\frac{Inzidenz_{2020}}{Inzidenz_{2016}}} \right)^{Jahr-2020} * Inzidenz_{2020}$$

Für die Schätzung der Prävalenz der Folgejahre wurde die folgende Formel verwendet:

$$Prävalenz_{Jahr} = \left(\sqrt[3]{\frac{Prävalenz_{2020}}{Prävalenz_{2017}}} \right)^{Jahr-2020} * Prävalenz_{2020}$$

Unter Anwendung dieser Formeln ergeben sich bis zum Jahr 2025 die folgenden Schätzungen für Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz.

Tabelle 3-8: Schätzung der Entwicklung von Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz 2020-2025

| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|--------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Inzidenz | 62.380 | 66.211 | 70.277 | 74.593 | 79.174 | 84.037 |
| 5-Jahres-Prävalenz | 96.500 | 102.426 | 108.717 | 115.393 | 122.480 | 130.002 |

Vereinfachend wurde davon ausgegangen, dass der Anteil der Patienten in den einzelnen Berechnungsschritten in den Jahren 2020 bis 2025 im Vergleich zu 2020 konstant bleibt. Die Entwicklung der GKV-Zielpopulation ergibt sich folglich unmittelbar aus den geschätzten Unter- und Obergrenzen der 5-Jahresprävalenzen des Lungenkarzinoms. Demnach kann von einer steigenden GKV-Zielpopulation ausgegangen werden (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Schätzung der Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2020 –2025

| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ZP | 473 – 2.571 | 483 – 2.729 | 493 – 2.896 | 503 – 3.074 | 514 – 3.263 | 524 – 3.464 |
| GKV-ZP | 414 – 2.250 | 423 – 2.388 | 431- 2.534 | 440 – 2.690 | 450 – 2.855 | 459 – 3.031 |
| ZP: Zielpopulation | | | | | | |

Die Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2020 bis 2025 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 späterer Linien mit einer zielgerichteten Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor deutlich ansteigen wird. Eine Überschätzung der GKV-Zielpopulation ist somit nicht auszuschließen.

Die oben dargelegten Kalkulationsschritte können ebenfalls anhand der im Anhang hinterlegten Excel-Tabelle nachvollzogen werden (97).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 | Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. | Beträchtlich | 414 – 2.250 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der dargelegten Kalkulationsschritte wurde eine Spanne von 414 – 2.250 Patienten in der Zielpopulation von Brigatinib ermittelt. Grundlage für die Berechnungen stellten die zuletzt getroffenen Beschlüsse nach § 35a SGB V zu Alectinib dar (18, 93). Der Anteil GKV-versicherter Patienten wurde unter Berücksichtigung der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamts bestimmt (94, 95).

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 Alectinib (18, 93).

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 2015/16. 2019. 12. Ausgabe. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=E8B7AD3DB5F8AB76EE72A6FACD7BF7B8.1_cid343?_blob=publicationFile [Date Accessed 03.03.2020].
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. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf> [Date Accessed 03.03.2020].
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. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Pasquini G, Giaccone G. C-MET inhibitors for advanced non-small cell lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(4):363-75.
16. 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.
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. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4600/2017-10-19_AM-RL-XII_Alectinib_D-281_TrG.pdf [Date accessed 03.03.2020].
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. 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.
26. 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.
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, Rekhman 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 C34: Nicht-kleinzell. BC. Inzidenz und Mortalität. Diagnosejahr 1998 - 2018. 2018. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf [Date Accessed 03.03.2020].

35. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1039-49.
36. Rusthoven CG, Doebele RC. Management of Brain Metastases in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2814-9.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
41. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. *Lung Cancer.* 2004;45 Suppl 2:S253-7.
42. Penel N, Brichet A, Prevost B, Duhamel A, Assaker R, Dubois F, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;33(2-3):143-54.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

48. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108-11.
49. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48-54.
50. Nishino M, Soejima K, Mitsudomi T. Brain metastases in oncogene-driven non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(Suppl 3):S298-S307.
51. Liu Q, Tong X, Wang J. Management of brain metastases: history and the present. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2019;5(1):1.
52. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii56-64.
53. Chi A, Komaki R. Treatment of Brain Metastasis from Lung Cancer. *Cancers*. 2010;2(4):2100-37.
54. Hatiboglu MA, Wildrick DM, Sawaya R. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *ecancermedicalsecience*. 2013;7:308.
55. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol*. 2011;22(11):2466-70.
56. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):71-83.
57. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251-8.
58. Wang W, Sun X, Hui Z. Treatment Optimization for Brain Metastasis from Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncol Res Treat*. 2019;42(11):599-606.
59. Komatsu T, Kunieda E, Oizumi Y, Tamai Y, Akiba T. Clinical characteristics of brain metastases from lung cancer according to histological type: Pretreatment evaluation and survival following whole-brain radiotherapy. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(4):692-8.
60. Guerin A, Sasane M, Wakelee H, Zhang J, Culver K, Dea K, et al. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1587-97.

61. 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.
62. Mehta MP. The controversy surrounding the use of whole-brain radiotherapy in brain metastases patients. *Neuro Oncol*. 2015;17(7):919-23.
63. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):123-9.
64. 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.
65. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865-72.
66. Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, Villano JL. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol*. 2012;14(9):1171-7.
67. 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. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [Date Accessed 03.03.2020].
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Abbott. Vysis ALK Break Apart FISH-Sonden-Kit. 2020. Available from: <https://www.molecular.abbott/int/de/products/oncology/vysis-alk-break-apart-fish-probe-kit#probe-maps> [Date Accessed 03.03.2020].

72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Takeda. Fachinformation Alunbrig® Filmtabletten. Stand: April 2020. 2020. Available from: www.fachinfo.de.
79. 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.
80. Shaw AT, Solomon B. Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(8):2081.
81. 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.
82. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38.
83. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*. 2015;16(6):657-70.
84. 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.

85. Owen D, Otterson GA. New treatment options and challenges for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer with brain metastases. *J Thorac Dis.* 2017;9(2):E158-E61.
86. 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. *Radiat Oncol.* 2011;6:48.
87. Roche. Fachinformation Alecensa®. Stand: Mai 2018. 2018. Available from: www.fachinfo.de [Date Accessed 03.03.2020].
88. Pfizer. Fachinformation XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2019. 2019. Available from: www.fachinfo.de [Date Accessed 03.03.2020].
89. Lin H. The Humanistic Burden of ALK+ NSCLC: Findings from the ALKConnect Patient Insight Network and Research Platform. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. Poster number: P1.16-28. 7 - 10 September 2019; Barcelona, Spain. 2019.
90. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer.* 2012;77(1):224-31.
91. Novartis. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2018. 2018. Available from: www.fachinfo.de.
92. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Diagnose: Lunge (C33-C34). Datenstand: 31.07.2019. 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Date Accessed: 03.03.20].
93. 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 (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 21. Juni 2018. 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf [Date accessed 03.03.2020].
94. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019. 2019. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf [Date accessed 10.03.2020].
95. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. Stand: 30.09.2019. 2019. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Date Accessed: 10.03.20].

96. Griesinger F, Eberhardt WEE, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Marschner N, et al. 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.

97. Takeda. Epidemiologisches Modell zur Kalkulation der Patientenzahlen. Dossier zur Nutzenbewertung von Brigatinib gemäß § 35a SGB V. Modul 3B - Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. 2020.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-11 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 3.1). 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 3-11: 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, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. | Erstes Jahr: Behandlungstag 1-7: 90 mg täglich Behandlungstag 8-365: 180 mg Ab dem zweiten Jahr: Behandlungstag 1-365: 180 mg täglich | 365 | 1 Tag |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Alectinib | Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. | Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg zweimal täglich | 365 | 1 Tag |
| Crizotinib | Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. | Kontinuierliche, orale Applikation von 250 mg zweimal täglich | 365 | 1 Tag |
| <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 Ref.: Takeda 2020 (1), Roche 2018 (2), Pfizer 2019 (3).</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-11 werden die Behandlungsmodi basierend auf den jeweiligen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel Brigatinib und die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt (1-3). Da in den Fachinformationen

keine Angaben zu der maximalen Anzahl der Behandlungszyklen gemacht werden, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) normiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Brigatinib | Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. | Erstes Jahr: Behandlungstag 1-7: 90 mg täglich Behandlungstag 8-365: 180 mg täglich Ab dem zweiten Jahr: Behandlungstag 1-365: 180 mg täglich | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Alectinib | Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. | Kontinuierliche, orale Applikation von 600 mg zweimal täglich | 365 |
| Crizotinib | Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. | Kontinuierliche, orale Applikation von 250 mg zweimal täglich | 365 |
| <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 Ref.: Takeda 2020 (1), Roche 2018 (2), Pfizer 2019 (3).</p> | | | |

Die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr in Tabelle 3-12 basiert auf den Fachinformationen von Brigatinib, Alectinib und Crizotinib (1-3).

Demnach soll eine Behandlung mit Brigatinib solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen der Therapie erkennbar ist (1). Eine Behandlung mit Alectinib soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden (2). Die Fachinformation für Crizotinib gibt keine Behandlungsdauer an (3).

Da in den Fachinformationen keine Angaben zur maximalen Anzahl der Behandlungstage gemacht werden, wurde die Behandlungsdauer jeweils rechnerisch auf ein Jahr normiert. Daraus ergibt sich:

- Brigatinib wird kontinuierlich einmal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage.
- Alectinib wird kontinuierlich zweimal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage.
- Crizotinib wird kontinuierlich zweimal täglich oral verabreicht. Daraus ergeben sich jährlich 365 Behandlungstage.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-13: Jahresverbrauch 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) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brigatinib | Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. | 365 | Erstes Jahr: Behandlungstag 1-7: 90 mg täglich Behandlungstag 8-365: 180 mg täglich Ab dem zweiten Jahr: Behandlungstag 1-365: 180 mg täglich | Erstes Jahr: 7 Filmtabletten à 90 mg, 358 Filmtabletten à 180 mg = 65.070 mg Ab dem zweiten Jahr: 365 Filmtabletten à 180 mg = 65.700 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Alectinib | Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. | 365 | 600 mg zweimal täglich 8 Hartkapseln à 150 mg | 1.200 mg x 365 = 438.000 mg 2.920 Hartkapseln à 150 mg |
| Crizotinib | Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. | 365 | 250 mg zweimal täglich 2 Hartkapseln à 250 mg | 500 mg x 365 = 182.500 mg 730 Hartkapseln à 250 mg |
| ALK: Anaplastische Lymphomkinase Ref.: Takeda 2020 (1), Roche 2018 (2), Pfizer 2019 (3). | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient erfolgte anhand der jeweiligen Dosierungsempfehlungen der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-13).

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 65.070,00 mg ($7 * 90 \text{ mg} + 358 * 180 \text{ mg}$). Ab dem zweiten Jahr beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 65.700,00 mg ($365 * 180 \text{ mg}$). Dies entspricht im ersten sowie in den Folgejahren jeweils 365 Filmtabletten pro Jahr (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapien:

Alectinib

Laut Fachinformation werden zweimal täglich 600 mg Alectinib oral eingenommen. Daraus ergibt sich ein Tagesbedarf von 1.200 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von täglich 8 Hartkapseln à 150 mg Alectinib an jeweils 365 Tagen im Jahr. Folglich ist der Jahresverbrauch 438.000 mg, bzw. 2.920 Hartkapseln à 150 mg Alectinib (2).

Crizotinib

Crizotinib wird zweimal täglich à 250 mg oral eingenommen, was einem Tagesbedarf von 500 mg entspricht. Somit ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 182.500 mg, bzw. 730 Hartkapseln à 250 mg Crizotinib (3).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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 | 5.458,88 € (1 Packung mit 7 Filmtabletten à 90 mg und 21 Filmtabletten à 180 mg) | 5.148,63 € |
| | 5.458,88 € (1 Packung mit 28 Filmtabletten à 180 mg) | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Alectinib | 5.976,63 € (1 Packung mit 224 Hartkapseln à 150 mg) | 5.636,81 € |
| Crizotinib | 5.425,95 € (1 Packung mit 60 Hartkapseln à 250 mg) | 5.424,18 € |
| Ref.: Lauer Fischer, Stand: 15. April 2020 (4-7) | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformationen wurden der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Stand vom 15. April 2020 entnommen. 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®) beträgt bei einer Packung mit 7 Filmtabletten à 90 mg und 21 Filmtabletten à 180 mg (PNZ 15232070) sowie einer Packung mit 28 Filmtabletten à 180 mg (PZN 15232064) mit Stand zum 15. April 2020 jeweils 5.458,88 € (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 5.148,63 € für die GKV (4, 5).

Tabelle 3-15: Brigatinib: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

| Brigatinib 7 Filmtabletten à 90 mg + 21 Filmtabletten à 180 mg (PZN 15232070) bzw. 28 Filmtabletten à 180 mg (PZN 15232064) | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Herstellerabgabepreis (ApU) | 4.406,87 € |
| Apothekenverkaufspreis (AVP) | 5.458,88 € |
| abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] | 308,48 € |
| abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V] | 1,77 € |
| Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | 5.148,63 € |
| Ref.: Lauer Fischer, Stand: 15. April 2020 (4, 5). | |

Alectinib

Der Apothekenabgabepreis von Alectinib (Alecensa[®]) beträgt bei einer Packungsgröße von 224 Hartkapseln à 150 mg am 15. April 2020 5.976,63 € (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 5.636,81 € für die GKV.

Tabelle 3-16: Alectinib: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

| Alectinib 224 Hartkapseln à 150 mg (PZN 11287648) | |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Herstellerabgabepreis (ApU) | 4.829,29 € |
| Apothekenverkaufspreis (AVP) | 5.976,63 € |
| abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs. 1 SGB V] | 338,05 € |
| abzgl. Apothekenrabatt (1,77 €) [§ 130 Abs. 1 SGB V] | 1,77 € |
| Kosten je Handelsform nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | 5.636,81 € |
| Ref.: Lauer Fischer, Stand: 15. April 2020 (6). | |

Crizotinib

Der Apothekenabgabepreis von Crizotinib (Xalkori[®]) beträgt bei einer Packungsgröße von 60 Hartkapseln à 150 mg am 15. April 2020 5.425,95 € (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 5.424,18 € für die GKV.

Tabelle 3-17: Crizotinib: Berechnung der Arzneimittelkosten je Handelsform

| Crizotinib 250 mg Hartkapseln 60 Stück (PZN 09884710) | |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Herstellerabgabepreis (ApU) | 4.380,00 € |
| Apothekenverkaufspreis (AVP) | 5.425,95 € |
| 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 | 5.424,18 € |
| Ref.: Lauer Fischer, Stand: 15. April 2020 (7). | |

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 Fachinformation 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 3.1). 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |

Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß aktueller Fachinformationen ergeben sich weder für die Behandlung mit Brigatinib noch mit Alectinib oder Crizotinib regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Deshalb sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| | | | |
| | | | |

Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe | Arzneimittel -kosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Brigatinib | Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. | 67.116,07 € | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | 67.116,07 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Alectinib | Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. | 73.479,84 € | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | 73.479,84 € |
| Crizotinib | Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. | 65,994,19 € | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | 65,994,19 € |
| ALK: Anaplastische Lymphomkinase | | | | | |

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.

Im Folgenden werden Faktoren dargestellt, die den Versorgungsanteil von Brigatinib beeinflussen.

Die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC hat sich in den vergangenen Jahren stark gewandelt. Die Identifikation molekulargenetischer Subtypen des NSCLC ermöglichte eine zielgerichtete Therapie, die den Therapiealgorithmus von ALK+ NSCLC Patienten erheblich verändert hat. Mit Einführung von Crizotinib stand erstmals eine zielgerichtete Behandlung für Patienten mit fortgeschrittenem ALK+ NSCLC zur Verfügung, so dass die Chemotherapie als langjähriger Therapiestandard abgelöst werden konnte (8). In den Jahren 2015 und 2017 wurden Ceritinib und Alectinib als die ersten Vertreter der ALK-Inhibitoren der zweiten Generation für Patienten nach einem Progress unter Crizotinib zugelassen. Beide Wirkstoffe stehen nach Zulassungserweiterung auch für die Erstlinientherapie von ALK+ NSCLC-Patienten zur Verfügung (2, 9).

Die Behandlung mit einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation stellt mittlerweile die Therapie der Wahl im Anwendungsgebiet dar. Im Nutzenbewertungsverfahren von Alectinib als Erstlinienbehandlung des ALK+ fortgeschrittenen NSCLC, hat der G-BA dem Wirkstoff einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Crizotinib zuerkannt (10). Nicht zuletzt aufgrund der verbesserten intrakraniellen Wirksamkeit der neueren Generation der ALK-Inhibitoren (11) ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil von Crizotinib weiter abnehmen wird. Insgesamt stellt sich die Versorgungslandschaft im Indikationsgebiet besonders dynamisch dar. Die Anzahl neuer Therapiemöglichkeiten für die Behandlung des fortgeschrittenen ALK+ NSCLC nimmt zu und weitere Zulassungen werden erwartet. Vor dem Hintergrund weiterer Markteinführungen ist eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Brigatinib mit großer Unsicherheit behaftet. Es kann jedoch angenommen werden, dass der Anteil von Patienten im Anwendungsgebiet, die mit einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation behandelt werden, zunehmend steigen wird.

Patientenpräferenzen spielen eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung und können von der Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bestimmt werden. Für die Mehrheit der Patienten sind insbesondere eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine effektive

Reduktion tumorbedingter Symptome wichtig. Neben der Wirksamkeit und Verträglichkeit ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität das entscheidende Kriterium für die Beurteilung der Therapie (12-14). Besonders jüngere Patienten, die ein Familienleben führen und im Berufsleben stehen, wünschen sich eine Therapie, die ihnen eine Teilhabe am gesellschaftlichen Leben ermöglicht.

Laut Fachinformation liegen für Brigatinib neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Darreichungsform keine weiteren Kontraindikationen vor (1). Die Therapieabbruchrate unter Brigatinib-Behandlung lag in der Phase III-Zulassungsstudie ALTA-1L deutlich unter der von Crizotinib. Der Anteil der Patienten, der die Behandlung zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts abgebrochen hatte, lag im Brigatinib-Arm bei 61 Patienten (44,5 %) und im Crizotinib-Arm bei 114 Patienten (82,6 %). Häufigste primäre Gründe für einen Therapieabbruch waren jeweils Dokumentierte Progression und Unerwünschtes Ereignis (Modul 4B, Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen, Studiendauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).

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 nichtplatteneithelialen NSCLC durchgeführt werden. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie- bzw. Leichtrauchern (15). Es ist jedoch anzunehmen, dass derzeit noch nicht alle Patienten getestet und dementsprechend auch nicht zielgerichtet behandelt werden.

Trotz der erwähnten Unsicherheiten ist davon auszugehen, dass Brigatinib aufgrund der gezeigten patientenrelevanten Vorteile in allen Nutzenkategorien, der geringen Abbruchrate und der wenigen Kontraindikationen zukünftig eine sehr hohe Bedeutung in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, haben wird.

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.

Aufgrund der beschriebenen Dynamik ist eine Abschätzung möglicher zukünftiger Veränderungen der Versorgungssituation derzeit nicht möglich. Es kann daher keine Aussage über den Versorgungsanteil von Brigatinib getroffen werden. Es ergeben sich keine Änderungen für die Jahrestherapiekosten.

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, Behandlungsschema und potenziellen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Brigatinib, Alectinib und Crizotinib sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen worden. Packungspreise und hieraus resultierende GKV-Kosten wurden mit dem Stand 15.04.2020 gemäß Angaben aus der LAUER-Steuer[®] berechnet.

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: April 2020. 2020. Available from: www.fachinfo.de.
2. Roche. Fachinformation Alecensa®. Stand: Mai 2018. 2018. Available from: www.fachinfo.de [Date Accessed 03.03.2020].
3. Pfizer. Fachinformation XALKORI® 200/250 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2019. 2019. Available from: www.fachinfo.de [Date Accessed 03.03.2020].
4. Lauer-Taxe. ALUNBRIG Starterpack. 90 mg 7St + 180 mg 21St FTA. LAUER-TAXE® Online 4.0 Preis-Info. Datenstand: 15.04.2020. 2020. Available from: <http://www.lauer-fischer.de> [Date Accessed: 14.04.2020].
5. Lauer-Taxe. ALUNBRIG 180 mg Filmtabletten. LAUER-TAXE® Online 4.0 Preis-Info. Datenstand: 15.04.2020. 2020. Available from: <http://www.lauer-fischer.de> [Date Accessed: 14.04.2020].
6. Lauer-Taxe. ALECENSA 150 mg Hartkapseln. LAUER-TAXE® Online 4.0 Preis-Info. Datenstand: 15.04.2020. 2020. Available from: <http://www.lauer-fischer.de> [Date Accessed: 14.04.2020].
7. Lauer-Taxe. XALKORI 250 mg Hartkapseln. LAUER-TAXE® Online 4.0 Preis-Info. Datenstand: 15.04.2020. 2020. Available from: <http://www.lauer-fischer.de> [Date Accessed: 14.04.2020].
8. 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.
9. Novartis. Fachinformation Zykadia® 150 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2018. 2018. Available from: www.fachinfo.de.
10. 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 (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 21. Juni 2018. . 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf [Date accessed 03.03.2020].
11. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):123-9.

12. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ.* 2015;16(6):657-70.
13. 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.
14. Lin H. The Humanistic Burden of ALK+ NSCLC: Findings from the ALKConnect Patient Insight Network and Research Platform. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. Poster number: P1.16-28. 7 - 10 September 2019; Barcelona, Spain. 2019.
15. 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. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf [Date Accessed 03.03.2020].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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).

Anwendungsgebiete

Alunbrig® ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Alunbrig® ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem 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 3-22 zusammengefasst.

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

Tabelle 3-22: 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 3-23 zusammengefasst.

Tabelle 3-23: 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 3-22) 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 3-22 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 ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 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 ≤ 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 ≤ 1 gesenkt wurde, dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-22 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 ≤ 1 (systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg) abgesetzt und dann mit der nächstniedrigen Dosis (s. Tabelle 3-22) 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 3-22 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 3-22 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 oder 4 (> 5,0 × ULN) mit Muskelschmerzen oder -schwäche Grad ≥ 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Die Einnahme von Alunbrig® sollte unterbrochen werden, bis erhöhte CPK-Werte bis erhöhte CPK-Werte Grad ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 wieder eingenommen werden. • Wenn erneut erhöhte CPK-Werte Grad 3 oder 4 mit Muskelschmerzen oder -schwäche Grad ≥ 2 auftreten, sollte Alunbrig® unterbrochen werden bis erhöhte CPK-Werte Grad ≤ 1 (≤ 2,5 × ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird und dann mit der nächstniedrigeren Dosis gemäß Tabelle 3-22 wieder eingenommen 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 3-22 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 3-22 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 3-22 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 3-22 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 3-22 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 3-22) 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 3-22 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 3-22) 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 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 von Interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) oder medikamenteninduzierter Pneumonitis waren von den Zulassungsstudien 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 der Fachinformation).

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, und falls diese mit Muskelschmerzen oder

-schwäche einhergeht, 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 3-22 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-INF} um 101 % (2-fach) und AUC₀₋₁₂₀ 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) 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-INF} 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 Pgp- 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-INF} 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 Schäden 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. | 30.06.2021 |

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 3-24: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 5.3 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 |

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: April 2020. 2020. Available from: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I - III EPAR Alunbrig EMA/CHMP/68909/2020. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). EU RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) for ALUNBRIG (Brigatinib). RMP Version Number: 5.3. Date: 21 February 2020. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | |
| | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.