

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstr. 13

10623 Berlin

6. Mai 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Brigatinib

veröffentlicht am 15. April 2019

Vorgangsnummer 2019-01-15-D-434

IQWiG Bericht Nr. 754

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Brigatinib (Alunbrig®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. ZNS Metastasen
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 5. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Mit Brigatinib (Alunbrig®) wird bereits das vierte neue Arzneimittel für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis eines *ALK* Rearrangements bewertet. Brigatinib ist zugelassen für die Therapie nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Der G-BA hat Ceritinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Ceritinib	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die ZVT entspricht nicht mehr dem Stand des Wissens. In der aktuellen, klinischen Situation ist Alectinib die Therapie der Wahl nach Versagen von Crizotinib, insbesondere beim Nachweis von Hirnmetastasen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von ALTA, einer internationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-II-Studie, in der 2 Dosierungen von Brigatinib gegeneinander getestet werden. Daten eines direkten Vergleichs gegenüber einem anderen ALK-Inhibitor liegen nicht vor.
- Brigatinib führt in der höheren und von der EMA zugelassenen Dosierung zu einer hohen Remissionsrate, zu langem progressionsfreien und Gesamtüberleben.
- Brigatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei cerebralen Metastasen.

Brigatinib gehört mit Alectinib zu den wirksamsten und bestverträglichen der bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren. Eine exakte Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien nicht möglich.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren.

Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.

3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Bei 4-5% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder –inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR Mutationen.

Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren in der Zweitlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Shaw, 2013 [3]	Zweitlinie	Docetaxel oder Pemetrexed	Crizotinib	347	20 vs 65 ⁶ p < 0,0001	3,0 vs 7,7 0,49 ⁷ p < 0,0001	22,8 vs 20,3 1,02 n. s. ⁹
Shaw, 2017 [4]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Ceritinib	231	6,9 vs 39,1	1,6 vs 5,4 0,41 p < 0,001	20,1 vs 18,1 1,00 n. s.
Shaw, 2016 [5], Ou, 2017 [6] Yang, 2017 [7]	Zweitlinie		Alectinib	225	51,3	8,3	26
Novello, 2017 [8]	Drittlinie, nach platinhaltiger Chemotherapie und nach Crizotinib	Docetaxel oder Pemetrexed	Alectinib	107	2,9 vs 37,5	1,4 vs 9,6 0,15 p < 0,001	n. s.
Kim, 2017 [9]	Zweitlinie, nach Crizotinib	Ceritinib	Brigatinib 180 mg	110	54	16,7	34,1

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Brigatinib ist ein Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK). Die chemische Struktur führt zu Wirksamkeit auch bei Resistenzmutationen.

4. Dossier und Bewertung von Brigatinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie von Patienten mit ALK+ NSCLC aufgrund der bisherigen Zulassungen und der Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind

- Alectinib bei Patienten, die nicht mit Alectinib vorbehandelt sind, oder
- Ceritinib

Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Alectinib im ZNS sehen wir einen Vorteil gegenüber Ceritinib bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten. Die vom G-BA festgelegte ZVT wird diesen, im Rahmen des Verfahrens bereits diskutierten und im Beschluss berücksichtigten Aspekten nicht gerecht.

Die Zulassung von Alectinib für die Erstlinientherapie wird den Algorithmus in den nächsten Jahren verändern.

4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, offene, nicht vergleichende, randomisierte Phase-II-Studie ALTA. In dieser Studie wurden zwei verschiedene Dosierungen von Brigatinib miteinander verglichen. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

Der pharmazeutische Unternehmer führt einen indirekten Vergleich mit Ceritinib als ZVT durch und vergleicht Daten von ALTA mit ASCEND-5. Als Methode wird die Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) gewählt.

Wir begrenzen uns in unserer Auswertung auf die Dosierung von 180mg/Tag.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei der 180mg-Dosierung von Brigatinib bei 34,1 Monate. Dieser Zeitraum ist erfreulich lang und liegt numerisch oberhalb der Therapie mit Ceritinib und numerisch auch oberhalb der Daten von Alectinib.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Unter Brigatinib wurde ein Median des progressionsfreien Überlebens von 16,7 Monaten erreicht. Dieser Wert liegt deutlich oberhalb des Medians von 5,4 Monaten unter Ceritinib und von 8,3 Monaten unter Alectinib, siehe Tabelle 2.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsrate von 54% ist hoch und vergleicht sich positiv mit der Remissionsrate von Ceritinib und ist in etwa so hoch wie die Remissionsrate von Alectinib.

4. 3. 2. 3. ZNS-Metastasen

Die Rate cerebraler Metastasen ist bei Patienten mit ALK+ NSCLC besonders hoch, insbesondere nach einer Vorbehandlung mit Crizotinib. Hier liegt die erwartete Metastasierungsrate im ZNS bei etwa 70%. Dieser Wert wurde in der ALTA-Studie bestätigt. Von 217 mittels MRT untersuchten Patienten hatten 153 cerebrale Metastasen (71%). Die Remissionsrate unter Brigatinib im 180mg-Arm lag bei 67%. Das mediane progressionsfreie Überleben in dieser Patientengruppe betrug 15,8 Monate.

In der ALUR Studie zu Alectinib wurde für ein vergleichbares Patientenkollektiv (Patienten mit messbaren ZNS Metastasen) eine Remissionsrate von 54% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,6 Monaten erreicht. In der ASCEND-5 Studie zu Ceritinib lag die Ansprechrate bei betrug das mediane PFS 4,4 Monate, die Ansprechrate lag bei 35%.

Die Rate cerebraler Metastasen ist bei Patienten mit ALK+ NSCLC besonders hoch. Das wurde in der ALTA-Studie bestätigt. Von 217 mittels MRT untersuchten Patienten hatten 153 cerebrale Metastasen (71%). Die Remissionsrate unter Brigatinib im 180mg-Arm lag bei 67%. Das mediane progressionsfreie Überleben in dieser Patientengruppe betrug 15,8 Monate.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in der Zulassungsstudie bei 69,1% der Patienten unter Brigatinib auf. Schwere Nebenwirkungen, die unter Brigatinib bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Hypertonie und Erhöhung der CK. Ebenfalls beobachtet wurden eine Erhöhung von Amylase und Lipase. Pulmonale Nebenwirkungen Grad 3 und 4 traten früh in der Behandlung in 2,7 % der Patienten auf. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden bei 9,1% der Patienten berichtet.

Die in ALTA berichteten Nebenwirkungen entsprechen in Art und Häufigkeit den inzwischen in der Erstlinientherapie beobachteten und publizierten Nebenwirkungen [10].

4. 3. 2. 5. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigte sich in der Zulassungsstudie eine Verbesserung ab Therapiebeginn bis etwa zum 7. Monat, dann ein langsamer Abfall.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist kurz. Der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich gegenüber Ceritinib wird vom IQWiG nicht akzeptiert. Der inhaltlich sinnvolle Vergleich gegenüber Alectinib wird im Bericht nicht erwähnt.

Ein Grund der gegen die Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse bei der Ableitung eines Zusatznutzens von Brigatinib vs Ceritinib spricht ist laut IQWiG die Änderung der für Ceritinib zugelassenen Dosierung auf 450mg/d in Kombination mit einer Mahlzeit. Diese Dosis wurde in einer offenen Phase-1-Studie erhoben (ASCEND-8), publiziert ist bislang nur der erste Teil der Studie der Pharmakokinetik und Sicherheit unterschiedlicher Dosierungen untersucht. Effektivitätsdaten über die Ansprechrate hinaus sind auch beim letzten Update der Studie 2018 wegen der noch zu kurzen Beobachtungszeit nicht berichtet worden. Ein Vergleich ist somit nicht möglich, aber auch die Unterlegenheit wurde nicht

gezeigt. Wir sehen hier keinen hinreichenden Grund für die Ablehnung einer Verwertbarkeit der MAIC ins Feld.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Brigatinib gehört mit Alectinib zu den wirksamsten, bisher zugelassenen ALK-Inhibitoren. Dieser Effekt zeigt sich hier in der Zulassungsstudie für die Crizotinib-vorbehandelte Patienten, und wurde inzwischen auch in der Erstlinientherapie im direkten Vergleich mit Crizotinib bestätigt [10].

Da in der Zulassungsstudie nur zwei verschiedene Dosierungen von Brigatinib gegeneinander verglichen wurden und kein direkter Vergleich gegenüber einem anderen Arzneimittel vorliegt, ist eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

Sehr ähnlich zu Alectinib ist auch unter Brigatinib ein starker Effekt bei Hirnmetastasen aufgrund seiner hohen Liquorgängigkeit zu beobachten. ZNS-Metastasen führen zu einer raschen Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund der belastenden neurologischen Symptome.

Nebenwirkungen sind unter Brigatinib häufig. Bei den meisten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um Laborveränderungen, wie sie auch in derselben oder einer anderen Form unter den anderen ALK-Inhibitoren auftreten. Relevant ist die Hypertonie, die anfänglich regelmäßige Kontrollen, eine Anpassung der antihypertensiven Medikation und ggf. eine Dosisreduktion erforderlich machen.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2017. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886)
4. Shaw AT, Kim TM, Crino L et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:874-886, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
5. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al.: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 17:234-242, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X)
6. Ou SH, Ahn JS, de Petris L et al.: Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A phase II global study. J Clin Oncol 34:661-668, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.9443](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9443)
7. Yang YC, Ou SI, de Petris L et al.: Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 12:1552-1560, 2017 Jul 6. DOI: [10.1016/j.jtho.2017.06.070](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.06.070)
8. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al.: Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol 29:1409-1416, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy121](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121)
9. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ et al.: Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. J

Clin Oncol 35:2490-2498, 2017. DOI : [10.1200/JCO.2016.71.5904](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904)

10. Camidge DR, Kim DW, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 379:2027-2039, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. R. M. Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher